

UNIUNEA
SOCIETĂȚILOR
DE ȘTIINȚE
MEDICALE
DIN
REPUBLICA
SOCIALISTĂ
ROMÂNIA

REVISTA DE:

MEDICINĂ
INTERNĂ
NEUROLOGIE
PSIHIATRIE
NEUROCHIRURGIE
DERMATO-
VENEROLOGIE

DERMATO- VENEROLOGIE

COLEGIUL DE REDACȚIE : Redactor responsabil : dr. doc. ȘTEFAN ANTONESCU
Redactor responsabil adjunct : dr. DUMITRU MUREȘAN
Secretar responsabil de redacție : dr. SMARANDA IOSIF

MEMERI :

Dr. GH. BUCUR, prof. dr. OVIDIU BUTIU (Tg. Mureș), prof. dr. IULIU
CAPUȘAN (Cluj-Napoca), dr. ION COJOCARU, prof. dr. ALEXANDRU
COLTOIU, prof. dr. doc. AUREL CONU, prof. dr. doc. VIRGIL COSTEA
(Iasi), prof. dr. ALEXANDRU DIMITRESCU, conf. dr. ALEXANDRU
DOBREȘCU (Iasi), dr. VIRGIL FEIER (Timișoara), dr. DAN FORSEA,
dr. GH. GHEORGHIU, dr. ROMULUS ILEA (Arad), dr. VALERIU MIRO-
DOTESCU (Pitești), prof. dr. doc. MIRCEA MUNTEANU (Iasi), dr. ION
NEDELCU, dr. SANDA POPESCU, dr. RODICA TRIFU, dr. ION TOLEA
(Craiova), prof. dr. PAVEL VULCAN

1

IANUARIE — MARTIE 1989

CONTENTS

Page

Clinical and Experimental Studies

- Zenaida Petrescu, Al. Dobrescu, Luminița Brănișteanu, Cristina Damașcan
— *Drug-induced allergic reactions of the skin* 1
D. Forsea, P. Trifu — *Verrucous malignant melanoma* 9

Problems of Mycology

- I. Cojocaru, Marga Diaconescu, Lucreția Dulgheru — *Consideration on some
imidazoles and triazoles employed in the treatment of dermato-
mycoses (II)* 19

Problems of Therapy

- R. Roelandts — *Local antisolar protection* 29
R. Orăsan, N. Maier — *Transcutaneous nervous stimulation, a rapid method
of therapy in ulcerations of the leg* 37

Clinical Facts

- I. Nedelcu — *Clinico-topographic, histologic and therapeutic-evolutive parti-
cularities in Dubreuilh melanosis* 45

General Reports

- D. A. Tătaru — *Clinical and pathophysiological aspects in hereditary
elastolysis* 53
Gh. Bucur — *Disorders of genetic origin of the immune system; implications
in the cutaneous pathology* 61

Reports

UNIUNEA SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Revista de : MEDICINĂ INTERNĂ, NEUROLOGIE, PSIHIATRIE, NEUROCHIRURGIE,
DERMATO-VENEROLOGIE

DERMATO-VENEROLOGIE

REVISTĂ A SOCIETĂȚII DE DERMATO-VENEROLOGIE

Redacția : București, str. Progresului nr. 8-10, Sectorul I - Telefon 13.89.73 - 14.10.71.

VOLUMUL XXXIV

IANUARIE 1 MARTIE

1989

STUDII CLINICE ȘI EXPERIMENTALE

Manifestări alergice cutanate induse de medicamente

Zenaida Petrescu, Al. Dobrescu, Luminița Brănișteanu,
Cristina Damașcan

Clinica Dermatologică, I. M. F. Iași

REZUMAT

Cercetările au fost efectuate pe 205 bolnavi cu erupții alergice cutanate medicamentoase internați în Clinica Dermatologică Iași în perioada 1984-1987, 120 de femei și 85 de bărbați, 130 din mediul urban și 75 din rural, cu vîrsta între 8 și 67 de ani.

Aspectele clinice au fost variate, întîlnindu-se în ordinea frecvenței: urticarie, dermite de contact, urticarie asociată cu edem Quincke, eritemul polimorf, erupțiile purpurice, eritemul nodos, erupțiile buloase, edemul Quincke, exantemele maculo-papuloase, fotodermatozele, eritemul pigmentar fix ș.a.

Din medicamentele administrate pe cale generală au fost cel mai frecvent incriminate analgeticele, antipireticele și antiinflamatoarele, urmate de antibiotice, chimioterapice, antimicrobiene, antispastice, sedative și tranchilizante, beta-blocante, insulină ș.a. Din medicamentele topice au produs dermite de contact suiful, propolisul, antisepticele, gerovitalul, lasonilul ș.a.

Multe din manifestările alergice cutanate medicamentoase au avut o evoluție cronică datorită administrării îndelungate sau periodice a medicației în cauză.

Frecvența mare a reacțiilor alergice cutanate induse de medicamente impune măsuri riguroase de farmacovigilență.

*Alergie medicamentoasă
Cutis*

Incidența și prevalența reacțiilor induse de medicamente este greu de stabilit deoarece nu există în toate țările un sistem riguros de raportare, iar acolo unde există nu este întotdeauna respectat și nu avem nici

siguranța că sindromul clinic respectiv este datorat exclusiv medicamentelor.

Manifestările alergice cutanate sînt printre cele mai comune reacții adverse la medicamente. Baer și Witten (cit. 10) remarcă în 1961 că „erupțiile medicamentoase sînt un subiect vechi dar totdeauna oportun și fascinant și a trecut timpul cînd era posibil să se facă o listă a celor mai comune cauze pentru acestea, care să poată rămîne valabilă pentru mai mulți ani“. Este necesară deci o reevaluare periodică a medicamentelor mai frecvent incriminate în producerea unor manifestări alergice cutanate.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul nostru se referă la reacțiile alergice cutanate induse de medicamente întîlnite în Clinica Dermatologică Iași în perioada 1984—1987. Din 205 bolnavi, 120 (58,6%) au fost femei și 85 (41,4%) bărbați, 130 (63,4%) din mediul urban și 75 (36,6%) din rural, avînd vîrsta între 8 și 67 de ani.

Diagnosticul a fost stabilit prin anamneză, examen clinic, teste cutanate, proba de provocare la medicament fiind mai rar folosită, existînd riscul de producere a unor manifestări mai grave decît cea inițială.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

a) *Medicamentele responsabile de manifestările alergice cutanate*

Tabelul I prezintă medicamentele incriminate în producerea manifestărilor alergice cutanate la bolnavii luați în studiu.

Din medicamentele administrate pe cale generală, analgeticele, anti-pireticele și antiinflamatoarele nesteroidiene s-au situat pe primul loc (26,82%). Din acestea, ponderea au deținut-o algocalminul și pyranul, urmate de acidul acetilsalicilic, antinevralgicele, fenilbutazona, paracetamolul, indometacina și acalorul. Medicamentele din această grupă au produs manifestări clinice diverse: urticarie, edem Quincke, eritem polimorf, purpură, exantem maculo-papulos ș. a.

Kauppinen și Stubb (10) remarcă, că analgeticele, antipireticele și antiinflamatoarele au fost pe locul al doilea ca agenți cauzali în 446 de cazuri cu erupții cutanate medicamentoase, înregistrate într-o perioadă de 10 ani, fiind incriminate cel mai adesea fenazonele și acidul acetilsalicilic.

Antibioticele antimicrobiene s-au situat pe locul al doilea în cazuistica noastră (19,02%). Tabelul II prezintă această grupă în ordinea frecvenței. Beta-lactaminele au fost cel mai adesea incriminate, urmate de tetracilină, eritromicină, cloramfenicol, kanamicină, streptomycină. Tablourile clinice produse au fost de asemenea variate: urticarie, edem Quincke, exantem maculo-papulos, eritem polimorf, purpură, eritem nodos, prurigo ș. a.

Frecvența mare a erupțiilor cutanate produse de antibiotice este remarcată în literatură (2, 4, 6, 10, 17 etc.), cel mai adesea fiind incriminată penicilina (1, 3, 13, 14, 15 etc) și penicilinele semisintetice (2, 10), urmate de tetraciline (10). Alte antibiotice sînt mai rar în cauză.

Tabelul I

Medicamentele responsabile de manifestările
alergice cutanate

	Medicamentul incriminat	Nr. cazuri	%
Administrate general	Analgetice, antipiretice, antiinflamatoare	55	26,82
	Antibiotice	39	19,02
	Chimioterapice antimicrobiene	14	6,82
	Antispastice	7	3,41
	Sedative și tranchilizante	4	1,95
	Beta-blocante	4	1,95
	Vitamine (A + D ₂ , B ₁₂ , polivitamine)	4	1,95
	Insulină	3	1,46
	Griseofulvină	3	1,46
	Estradiol	1	0,48
	Trecid.	1	0,48
	Medicamente asociate	21	10,24
Folosite local	Sulf	18	8,78
	Propolis	6	2,92
	Antiseptice (Fenosept, Bromocet, Hipermanganat de K)	6	2,92
	Alcool iodat	4	1,95
	Gerovital	4	1,95
	Lasonil	3	1,46
	Alcool medicinal	2	0,97
	Buclosamid	2	0,97
	Asocilină	1	0,48
	Carmol	1	0,48
	Revulsin	1	0,48
	Bromhidrat de chinină	1	0,48
	Total	205	100,00

Tabelul II

Antibiotice incriminate în producerea manifestărilor alergice cutanate

Antibioticul	Nr. cazuri	%
Penicilină G	8	20,51
Ampicilină	7	17,94
Tetracilină	5	12,82
Moldamin	4	10,25
Oxacilină	4	10,25
Eritromicină	4	10,25
Penicilină V	3	7,69
Cloramfenicol	2	5,12
Kanamicină	1	2,56
Streptomicină	1	2,56
Total	39	100,00

Din grupa chimioterapicelor antimicrobiene, biseptolul s-a situat pe primul loc la bolnavii din lotul nostru, urmat de neoxazol și furazolidon. Manifestările determinate de aceste medicamente au fost: urticarie, exantem morbiliform sau scarlatiniform, prurigo, edem Quincke.

Kauppinen și Stubb (10) remarcă de asemenea că sulfonamidele și trimetoprimul au fost cel mai frecvent incriminate din chimioterapicele antimicrobiene în producerea unor erupții cutanate, atât singure, cât și în asociație.

Antispasticele (scobutil compus, lizadon) au determinat erupții cutanate (urticarie, eritem polimorf) în 3,41% din cazurile noastre. Rook și colab. (15) remarcă că atropina poate produce exanteme, dar compoziția complexă a medicamentelor incriminate de noi face dificilă aprecierea substanțelor în cauză.

Sedativele și tranchilizantele (fenobarbital, extraveral, diazepam) au determinat manifestări cutanate (urticarie, eritem polimorf, prurigo) în 1,95% din cazuri. Kauppinen și Stubb (10) găsesc că barbituricele, urmate de carbamazepin și fenitoin sînt cei mai comuni agenți cauzali din această grupă.

Beta-blocantele (propranolol) au produs erupții (urticarie, eritem polimorf) în 1,95% din cazuri. Literatura semnalează diverse manifestări cutanate produse de medicamente din această grupă, mai ales de tip eczematoid, lichenoid, psoriaziform, dar de asemenea prurit, urticarie, flush, fenomene Raynaud, mai rar acnee, eritem polimorf, pitiriazis *rubra pilar*, alopecie difuză, excepțional sindrom Lyell (5, 15, 18, 19).

Vitaminele au produs manifestări cutanate (edem Quincke, prurigo, eritem polimorf) în 1,95% din cazuri, fapt rar semnalat în literatură.

Insulina a determinat erupții cutanate în 1,46% din cazuri, de tipul urticariei și exantemului maculo-papulos, remarcate în literatură (18).

Reacțiile cutanate produse de griseofulvină (1,46% din cazuri) au fost de tip fotodermatoză. Literatura semnalează că aceasta poate produce rash, urticarie, fotodermatoze sau poate declanșa un lupus eritematos sistemic (15, 18).

Estrogenii au determinat manifestări cutanate de tip urticarian într-un caz (0,48%). Touraine și Revuz (18) remarcă ca tipuri de manifestări produse de estroprogestative: rashurile, urticaria, hiperpigmentarea feței, acneea, porfirie, eritemul nodos, declanșarea unui lupus eritematos.

Trecidul (guaiafenezin) a produs manifestări urticariene într-un caz (0,48%).

În 21 de cazuri (10,24%) care primiseră o terapie combinată a fost dificil de precizat etiologia erupției cutanate.

Din medicamentele folosite local, care au determinat dermite de contact, sulful s-a situat pe primul loc, urmat de topicele cu propolis, antiseptice diverse, alcool iodat, gerovital, lasonil, alcool medicinal, buclosamid, asocilină (unguent de uz veterinar cu penicilină), carmol, revulsin, bromhidrat de chinină. Literatura remarcă că medicamente topice larg folosite sînt cauze comune pentru dermite de contact alergice, în special chimioterapicele antimicrobiene, antibioticele, agenții antimicotici, antihistaminicele, balsamurile, anestezicele locale etc. (6, 14, 15, 18).

b) *Tipurile clinice de reacții alergice cutanate induse de medicamente.*

Repartiția bolnavilor luați în studiu după tipul clinic de manifestare este prezentată în tabelul III.

Tabelul III

Repartiția bolnavilor cu manifestări alergice cutanate induse de medicamente după tipul clinic

<i>Tipul clinic</i>	<i>Nr. cazuri</i>	<i>%</i>
Urticarie	53	25,85
Dermită de contact	44	21,46
Urticarie + edem Quincke	26	12,68
Eritem polimorf	23	11,21
Purpură	13	6,34
Eritem nodos	9	4,39
Erupții buloase	8	3,90
Edem Quincke	8	3,90
Exantem maculo-papulos	8	3,90
Fotodermatoză	6	2,92
Eritem pigmentar fix	3	1,46
Prurigo	2	0,97
Polisindrom Gougerot	2	0,97
Total	205	100,00

Urticaria, cu elementele papulo-edematoase violacee, intense pruriginoase, a fost cea mai frecventă (25,28%). În 12,68% din cazuri a fost asociată cu edemul Quincke, localizat cel mai adesea la față, uneori interesând și mucoasele. În 3,90% din cazuri edemul Quincke a fost întâlnit ca manifestare singulară. Kauppinen și Stubb (10) constată o frecvență de 12,78% pentru urticarie și angioedem, care se situează pe locul al treilea în cazuistica acestora.

Medicamentele incriminate în producerea acestor manifestări la cazurile noastre, au fost diverse, din aproape toate grupele prezentate anterior. Rook și colab. (15) semnalează ca agenți cauzali mai frecvenți penicilina și aspirina.

Dermita de contact, cu leziuni eritemato-viziculoase, pruriginoase, s-a situat pe locul al doilea ca frecvență (21,46%). În literatură este remarcată frecvența mare a acesteia, mai mult de 50% din eczemele din mediul de spital fiind produse de medicamente topice (18). Medicamentele incriminate mai frecvent la bolnavii noștri sînt prezentate în tabelul I.

Eritemul polimorf, cu leziuni eritemato-veziculobuloase în cocardă, sau papuloase, violacee, dispuse acral, a reprezentat 11,21% din cazuri, fiind produs de medicamente diverse (analgetice, antipiretice, antiinflamatoare, antibiotice, sedative și tranchilizante, beta-blocante, vitamine). Gebel și Hornstein (7) revăzînd literatura, constată o prevalență a etiologiei medicamentoase de peste 58%. Aceiași autori constată din experiența proprie că sînt incriminate mai frecvent analgeticele, pirazolonele și penicilinele.

Purpura, cu elemente peteșiale și uneori necrotice, a avut o frecvență de 6,34%, fiind produsă de analgetice și antiinflamatoare, antibiotice, chimioterapice antimicrobiene. Touraine și Revuz (18) semnalează ca agenți etiologici ai erupțiilor purpurice sulfamidele, rifampicilina, chinina, propranololul, aspirina, izoniazida, indometacina, heparina.

Eritemul nodos, cu noduli roșii-violacei, dureroși, ai gambelor a fost remarcat în 4,39%, fiind produs de analgetice și antiinflamatoare, antibiotice, estrogeni. Touraine și Revuz (18) semnalează că acesta a devenit mai rar de la dispariția sulfatiazolului, putând fi însă produs de pirazolone, alte sulfamide, estroprogestative.

Erupțiile buloase au fost întâlnite în 3,90% din cazuri fiind produse de antiinflamatoare, antibiotice ș. a. Literatura remarcă ca agenți etiologici : barbituricele, sulfonamidele, penicilina, furosemidul, iodul, bromul, citostaticele ș. a. (15, 18).

Exantemele maculo-papuloase, scarlatiniforme sau morbiliforme, au fost constatate în 3,90% din cazuri, fiind produse de antiinflamatoare, sedative, antibiotice. Rook și colab. (15) le consideră cele mai frecvente reacții cutanate medicamentoase, produse de antibiotice, fenilbutazonă, PAS, preparate mercuriale etc. Bigby și colab. (2) remarcă în cazul a 358 de reacții de acest tip că au fost incriminate 51 de medicamente, amoxicilina, asociația trimetoprim-sulfametoxazol și ampicilina fiind cel mai frecvent în cauză.

Fotodermatozele, cu manifestări eritemato-edematoase, veziculoase sau buloase, pe zonele descoperite, au fost remarcate în 2,92% din cazuri, ca fiind produse de griseofulvină, tetraciclină, sulfamide. Touraine și Revuz (18) amintesc dintre medicamentele în cauză clorotiazida, clordiazepoxidul, fenotiazina, griseofulvina, tetraciclina, sulfamidele, doxiciclina, acidul nalidixic ș.a.

Eritemul pigmentar fix, cu plăci rotunde violacee-maronii, uneori acoperite de bule, cu recurența în aceleași locuri de fiecare dată când se ia medicamentul cauzal sau substanțe înrudite, a fost remarcat în 1,46% din cazuri, fiind produs de analgetice și antiinflamatoare. Hindsen și colab. (8) îl situează pe locul al doilea ca frecvență între reacțiile medicamentoase cutanate. Rook și colab. (15) remarcă din medicamentele mai frecvent incriminate fenazonele, fenolftaleina, barbituricele, sulfonamidele, dapsona, chinina, tetraciclina ș. a. Kauppinen și Stubb (11) constată că fenazonele și barbituricele, urmate de sulfamide, tetraciclina ș. a. au fost cel mai adesea în cauză. Korkij și Soltani (12) relevă că literatura semnalează mai frecvent ca agenți cauzali antimicrobienele, analgeticele și antipireticele, cardiotonicele, metalele grele, antiparazitarele, antihistaminicele ș. a. Hughes și colab. (9) remarcă în două cazuri ca agent cauzal trimetoprimul.

Erupțiile de tip prurigo, cu elemente papulo-veziculoase, pruriginoase, diseminate pe trunchi și membre au fost întâlnite în 0,97% din cazuri, fiind produse de tetraciclină și paracetamol.

Vascularite de tipul polisindromului Gougerot, asociind elemente purpurice, leziuni în cocardă, bule și necroze, au fost remarcate în 0,97% din cazuri, fiind produse de penicilină, pyran, paracetamol.

CONCLUZII

1. Cercetările efectuate pe 205 bolnavi cu erupții alergice cutanate medicamentoase, internați în Clinica Dermatologică Iași în perioada 1984—1987, au evidențiat ca agenți etiologici mai frecvent incriminați analgeticele, antipireticele și antiinflamatoarele, antibioticele, chimioterapicele antimicrobiene, antispasticele, sedativele și tranchilizantele, beta-blocantele, insulina ș. a. Din medicamentele topice au produs dermite de contact sulful, propolisul, antisepticele, gerovitalul, lasonilul ș. a.

2. Aspectele clinice au fost variate, întâlnindu-se în ordinea frecvenței : urticaria, dermita de contact, urticaria asociată cu edem Quincke, eritemul polimorf, erupțiile purpurice, eritemul nodos, erupțiile buloase, edemul Quincke, exantemele maculo-papuloase, fotodermatozele, eritemul pigmentar fix ș. a.

3. Manifestările alergice cutanate medicamentoase au avut adesea o evoluție cronică, recidivantă, datorită consumului îndelungat sau periodic al medicamentelor în cauză.

4. Frecvența mare a reacțiilor alergice cutanate induse de medicamente impune măsuri riguroase de farmacovigilență.

BIBLIOGRAFIE

1. AHLSTEDT S. — Allergy, 1984, 39, 151—164.
2. BIGBY M., JICK S., JICK H., ARNDT K. — J.A.M.A., 1986, 256, 3 358—3 363.
3. BOONK W. I., VAN KETEL W. G. — Br. J. Dermatol., 1982, 106, 183—190.
4. CĂPUȘAN I., MOGA-CONSTANȚEA L. — Vol. Consfătuirii Anuale de Dermatologie pe țară, Craiova, 25—26, IX: 1987, 76—81.
5. CLERENS A., GUILMOT-ERUNEAU M. M., DEFRESNE C., BOURLOND A. — Dermatologica (Basel), 1981, 163, 5—11.
6. COLȚOIU AL. — Tratat de dermato-venerologie, vol. I, partea a II-a, p. 547—573, Edit. Medicală, București, 1986.
7. GEBEL K., HORNSTEIN O. P. — Dermatologica (Basel), 1984, 168, 35—40.
8. HINDSEN M., CHRISTENSEN O. B., GRUIC V., LOFBERG H. — Br. J. Dermatol., 1987, 116, 351—360.
9. HUGHES B. R., HOLT P. J. A., MARKS R. — Br. J. Dermatol., 1987, 116, 241—242.
10. KAUPPINEN K., STUBB S. — Acta Dermato-Venerol. (Stockh.), 1984, 64, 320—324.
11. KAUPPINEN K., STUBB S. — Br. J. Dermatol., 1985, 112, 575—578.
12. KORKIJ W., SOLTANI K. — Arch. Dermatol. (Chicago), 1984, 120, 520, 524.
13. MANOLESCU E. — Farmacovigilență, 1982, 10—14.
14. MOSCHELLA S. L., HURLEY H. J. — Dermatology, W. B. Saunders Company, 1985, 425—463.
15. ROOK A., WILKINSON D. S., EBLING F. J. G. — Textbook of Dermatology, Blackwell Scientific Publications 1979, 1, 363—484 ; 1 111—1 149.
16. SEROPIAN E. — Med. Internă (București), 1968, 12, 1 011—1 016.
17. SEROPIAN E. — Med. Internă (București), 1972, 5, 547—552.
18. TOURAINE R., REVUZ J. — Dermatologie clinique et vénérologie, p. 132—136, Masson, Paris, 1983.
19. VAN JOOST T., SMITT J. H. S. — Arch. Dermatol. (Chicago), 1981, 117, 600—601.

Articol intrat în redacție la 24.XI.1988.

Indicele de clasificare : 616. 5—056. 3 : 615. 7

SUMMARY

Zenaida Petrescu, Al. Dobrescu, Luminița Brănișteanu, Cristina Damașcan — DRUG-INDUCED ALLERGIC REACTIONS OF THE SKIN

Studies have been carried out in 205 patients with allergic skin reactions induced by drugs used in therapy hospitalized in the Dermatological Clinic from Jassy between 1984 and 1987. The age of the patients varied between 8 and 67 years. There were 120 females and 85 males. One hundred and thirty patients were from urban environments and 75 were from rural areas. The clinical aspects were varied, and, by order of frequency, the following were encountered: urticaria, contact dermatitis, urticaria associated to Quincke oedema, polymorphous erythema, purpuric eruptions, erythema nodosum, bullous eruptions, Quincke oedema, maculo-papulous exanthemas, photodermatoses, fixed pigmentary erythema, etc. Of the generally administered medicinal drugs those that were involved with the highest frequency were analgetics antipyretics and anti-inflammatory drugs, followed by antibiotics, chemotherapeutic agents, anti-microbial drugs, antispastics, sedative and tranquillizers, beta-blockers, insulin, etc. Of the topically-applied medicinal drugs contact dermatitis was determined by sulphur, propolis, antiseptics, gerovital, lasonil, etc. Many of the allergic skin reactions had a chronic evolution due to prolonged or periodic administration. The high frequency of allergic skin reactions induced by medicinal drugs should make mandatory application of pharmacovigilance measures.

РЕЗЮМЕ

Зенаида Петреску, А. Добреску, Луминица Брăниșteану, Кристина Дамашкан — КОЖНЫЕ АЛЕРГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРОВОЦИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВАМИ

Исследования осуществились на 205 больных с медикаментозной кожной аллергической сыпью госпитализированные в Клинике Дерматологии г. Яссах в периоде 1984—1987 гг., 120 женщины и 85 мужчины, 130 из городской среды и 75 из сельской, возрастом между 8 и 67 лет.

Клинические аспекты различные, и по порядке частоты: крапивная лихорадка, контактная дермита, крапивная лихорадка ассоциирована отеком Кинке, полиморфная эритема, пурпурные сыпи, узловатая эритема, пузырьчатые сыпи, отека Кинке, макуло-папулезные экзантемы, фотодерматозы, неподвижная пигментарная эритема.

Из административных лекарств само часто инкриминировались анальгетики, антипиретики и противовоспалительные, преследованы антибиотиками, антимикробными химиотерапевтическими, антиспастическими, болеутоляющие и бета-блокирующие транквилизанты, инсулина и т.д. Из топичных лекарств провоцировали контактные дермиты сера, прополис, антисептики, геровитал, ласонил и т.д.

Многие медикаментозные кожные аллергические проявления имели хроническую эволюцию вследствие длительного или периодического администрирования вышеуказанных лекарств.

Большая частота кожных аллергических реакций провоцированы лекарствами требует острые меры фармакобдительности.

Melanomul malign verucos

D. Forsea, P. Trifu

Clinica I Dermatologie (șeful clinicii : prof. dr. Al. Colțoiu),
Spitalul Clinic Colentina, București

REZUMAT

Autorii prezintă 8 cazuri de melanom malign verucos, un subtip clinic rar de melanom malign.

Criteriile clinice și histopatologice de recunoaștere a melanomului verucos permit identificarea sa excluzându-se erorile de diagnostic și, în primul rînd, confuzia cu keratozele seborice și în consecință un tratament excizional radical adecvat, evitîndu-se maltratările riscante.

Melanom malign

În condițiile creșterii incidenței melanomului malign, șansa de supraviețuire fiind strict determinată de diagnosticul precoce și tratamentul radical excizional în stadiul I al bolii, devine tot mai importantă recunoașterea diferitelor aspecte clinice ale acestei redutabile neoplazii.

Majoritatea autorilor și specialiștilor acceptă următoarele tipuri clinice de melanom malign :

1. Melanomul nodular (MN)
2. Melanomul extensiv în suprafață (MES)
3. Melanomul lentigo malign (MLM)
4. Melanomul acral (lentiginos) (MA)

Într-o clasificare mai veche (Clark W. H. jr., 1967) se include și melanomul verucos printre tipurile clinice de melanom malign.

Interesul pentru această formă a scăzut ulterior și așa cum arătam a și dispărut din clasificările actuale.

Totuși, particularitățile clinice, aspectul histopatologic și incidența relativ frecventă justifică reconsiderarea melanomului verucos cel puțin ca subtip clinic.

Un studiu recent asupra a 5 cazuri de melanom verucos (Steiner A. și colab., 1988), cît și internarea unui caz foarte demonstrativ clinic și histopatologic, ne-au determinat să reluăm cazuistica noastră identificînd 8 melanoame verucoase într-un lot de 148 de cazuri cu melanom malign stadiul I, internate în clinica I Dermatologie, spitalul clinic Colentina, București, între 1981 și 1988.

PREZENTAREA CAZURILOR

Cazul 1, P. E., femeie în vîrstă de 39 de ani, de profesie medic, din mediul urban, se internează în ianuarie 1982 pentru o tumoretă papilomatoasă-verucoasă, pigmentată, singerîndă, situată în fosa iliacă dreaptă, cu diametrul de 1,3/1 cm, care crește relativ rapid în ultimele 6 luni, pe o leziune pigmentară preexistentă de tip lentiginos, cunoscută de mulți ani, fiind considerată nev nevocelular pigmentar. Diagnosticul clinic nu poate exclude o keratoză seboreică. Se ia în considerație posibilitatea unui MM și se procedează la electroexcizie largă urmată de sutură. Examenul histopatologic (nr. 22277-78) relevă aspectul de melanom extensiv în suprafață, pagetoid și verucos, cu nivel de invazie III-Clark. Evoluție bună, fără recidive sau semne de diseminare după 5 ani de la intervenție.

Cazul 2, P. E., femeie în vîrstă de 61 de ani, pensionară, din mediul urban, internată în noiembrie 1983 pentru o formațiune nodulară pigmentată verucoasă de 3/1 cm, dezvoltată progresiv în ultimii 2 ani, la nivelul coapsei drepte.

Diagnosticul clinic preoperator ia în considerație, pe lângă posibilitatea unui melanom malign verucos, și un hemangiom sau angiokeratom cit și o keratoză seboreică. Se procedează la excizie largă tridimensională cu sutură „per primam”. Aspectul histopatologic (nr. 25718): melanom malign nodular verucos „de novo” ulcerat, nivel de invazie IV-Clark. În primii 2 ani de supraveghere postoperatorie nu au fost decelate semne de recidivă sau metastaze. Ulterior, bolnava nu a mai venit la control.

Cazul 3, B. T., bărbat în vîrstă de 48 de ani, economist, din mediul urban, s-a internat în aprilie 1986 pentru o formațiune nodulară verucoasă pigmentată cu diametrul de 1,5 cm ce s-a dezvoltat în ultimii 3 ani pe o leziune nevică pigmentară preexistentă, la nivelul gambei drepte. Diagnosticul clinic preoperator ia în considerație următoarele posibilități: melanom malign verucos, keratoză seboreică, bazaliom pigmentar.

S-a procedat la excizie chirurgicală tridimensională la 4—6 cm în jurul tumoretei, urmată de sutură „per primam”. Examenul histopatologic (nr. 30558-59) precizează diagnosticul de MM verucos, nivel de invazie III-IV-Clark.

Cazul 4, C. M., femeie în vîrstă de 44 de ani, vinzătoare, în mediul rural, se internează în martie 1986 pentru o placă infiltrativ-nodulară verucoasă, pigmentară, la nivelul gambei drepte pe fața antero-internă, cu diametrul de 3 cm, ce s-a dezvoltat lent în ultimii 10 ani pe o leziune nevică pigmentară preexistentă. Diagnosticul clinic a fost fără ezitări, melanom malign extensiv în suprafață, cu aspect verucos. S-a procedat la excizie chirurgicală tridimensională cu 4—6 cm în jur și sutură „per primam”. Examenul histopatologic (nr. 31035—34) precizează diagnosticul de MES pagetoid cu celule balonizate. Nivel de invazie III-Clark. Evoluție bună postoperatorie. Pînă în prezent fără semne clinice de recidivă sau metastazare.

Cazul 5, N. C., bărbat în vîrstă de 51 de ani, inginer, din mediul urban, i s-a practicat în ianuarie 1988 o excizie biopsie urmată de electrocauterizare pentru o formațiune papilomatoasă keratozică verucoasă, pigmentată, cu diametrul de 0,7/1 cm, situată pe toracele anterior, pe care bolnavul afirmă că o avea de mulți ani, dar care a crescut ușor în ultimul an. Examenul histopatologic (nr. 33901) indică aspect de

melanom malign verucos; nivel de invazie IV-Clark. Se completează tratamentul cu excizie chirurgicală largă tridimensională. La controalele ulterioare și pînă în prezent nu sînt semne de recidivă sau metastazare.

Cazul 6, D. E., femeie în vîrstă de 52 de ani, agricultoare, s-a internat în septembrie 1987 pentru o tumoretă nodulară verucoasă, pigmentată, ulcerată, cu diametrul de 2,5/3 cm, la nivelul gambei stîngi, dezvoltată pe o leziune nevică pigmentară preexistentă în ultimele 6 luni. Diagnosticul clinic exclude o keratoză seboreică. Se procedează la excizie chirurgicală tridimensională la 4—6 cm în jurul tumoretei cu sutură „per primam”. Examenul histopatologic (nr. 33288-89) confirmă diagnosticul de melanom malign verucos ulcerat; nivel de invazie IV Clark; indice Breslow 4 mm. Evoluție favorabilă. Polichimioterapie pentru boala reziduală sub supravegherea serviciului oncologic teritorial. Pînă în prezent fără semne de recidivă sau metastazare.

Cazul 7, I. I., bărbat în vîrstă de 45 de ani, inginer, din mediul urban, internat în martie 1985 pentru o formațiune papilomatoasă verucoasă, pigmentată, cu diametrul de 0,5 cm, dezvoltată de aproximativ un an de zile, situată pe abdomen, cu aspect clinic de keratoză seboreică sau nev papilomatos-verucos, fără a se putea exclude diagnosticul de melanom malign. Se procedează în consecință la excizie chirurgicală tridimensională la 3—4 cm în jur cu sutură „per primam”. Examenul histopatologic (nr. 28232) precizează diagnosticul de melanom malign verucos; nivel de invazie II—III Clark. Evoluție postoperatorie bună. Fără semne de recidivă sau metastaze după 4 ani de la intervenție.

Cazul 8, A. E., femeie în vîrstă de 53 de ani, muncitoare în construcții, din mediul urban, se internează în noiembrie 1988 pentru o placă infiltrativ-pigmentată keratozică, cu diametrul de 3/2,5 cm, situată în regiunea dorso-lombară dreaptă. Bolnava afirmă apariția leziunii în urmă cu 10 ani, cu o evoluție extensivă lentă. Diagnosticul clinic: melanom malign extensiv în suprafață cu caracter verucos. Se ia în considerație și posibilitatea unei keratoze seboreice. Se procedează la excizie chirurgicală largă la 4—6 cm în jur și în profunzime pînă la planul musculo-aponevrotic. Sutura „per primam”. Examenul histopatologic (nr. 35788—89) confirmă diagnosticul de MES pagetoid și verucos. Nivel de invazie I—II Clark; indice Breslow: 4 mm.

Evoluție postoperatorie bună (fig. 1, 2).

Prezentăm în continuare o serie de imagini interesante și neobișnuite ale acestui melanom malign extensiv în suprafață, constituit dintr-o alternanță de zone verucoase, puțin proeminente și zone netede (fig. 3—7).

În zonele netede, melanomul era strict intraepidermic, *ii situ*, deci de gr. I în clasificția Clark, melanocitele — foarte numeroase și hiperpigmentate, fiind dispersate în stratul malpighian, în crestele interpapilare și în stratul cornos hiperkeratozic din suprafață.

În zonele verucoase, melanocitele invadează papilele dermice largi și foarte înalte. Aceasta determină o oarecare neconcordanță între criteriile prognostice în sensul că, deși indicele Breslow este relativ mare (papila dermică fiind înaltă), gradul invaziei rămîne II pe scara Clark.

Este probabil că, în cazul de față, începutul invaziei pe verticală coincide cu îngroșarea și hiperplazia epidermului.

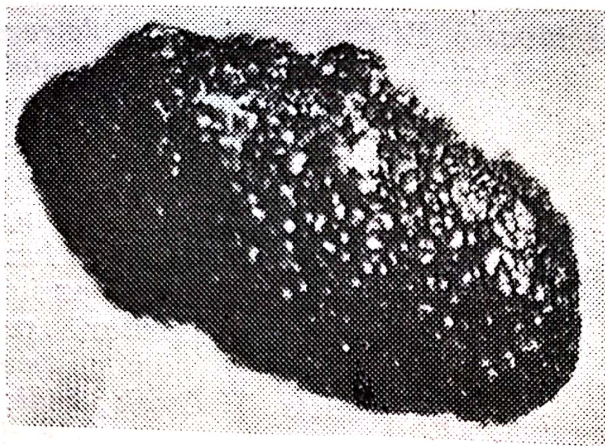


Fig. 1 — Cazul 2 — Melanom malign verucos localizat pe coapsă. Clinic, diagnosticul diferențial trebuie să excludă un hemangiom, o keratoză seboreică sau nev pigmentar papilomatos.

Fig. 2 — Cazul 8 — Melanom malign verucos localizat dorso-lombar. Aspectul clinic este foarte sugestiv pentru o keratoză seboreică. Examenul histopatologic precizează diagnosticul de melanom malign pagetoid; nivel de invazie Clark I—II.



Fig. 3 — Aspect histopatologic la cazul 8. Epidermul este îngroșat, hiperkeratotic, cu prelungirea creștelor interpapilare. Se remarcă prezența melanocitelor care pătrund pînă în stratul cornos. În papile au apărut melanofagele printre limfocitele infiltratului reaccional. Melanocitele nu depășesc epidermul — deci nivelul de invazie este Clark I.



Fig. 4 — Detaliu din figura 3. Melanocite pagetoide tipice în stratul malpighian și melanocite degenerate între lamelele stratului cornos.



Fig. 5 — În zonele verucoase cu proliferări malpighiene neregulate și pseudoglobi keratozici, melanocitele au pătruns atât în papile cit și în pseudoglobii cornoși. Abundența pigmentului și densitatea melanocitelor fac greu de precizat limite dermo-epidermică iar dispariția conjunctivului papilar este o dovadă indirectă că acesta a fost invadat de melanocite. Deci, aspect de MM grad II Clark.

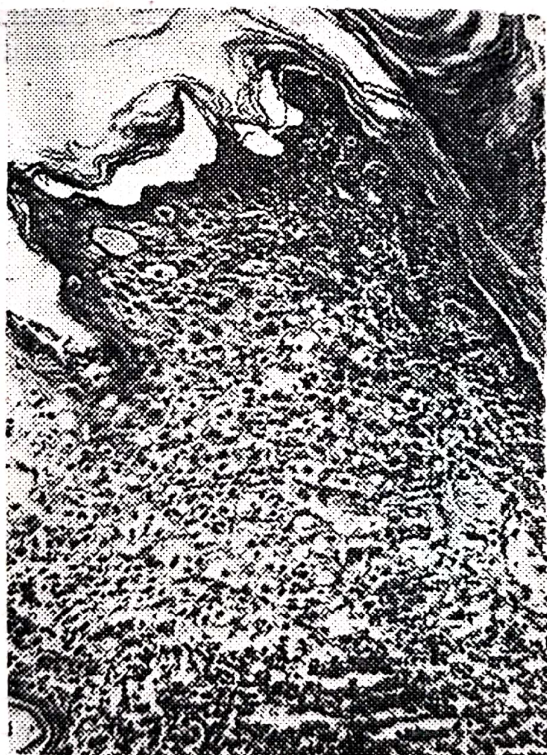


Fig. 6 — Aspect caracteristic pentru melanom pagetoid grad II Clark. Un mare număr de melanocite, unele atipice, au invadat papila dermică.



Fig. 7 — Detaliu din figura 6. Se constată că melanocitele din papilă au coborât pînă aproape de baza acesteia iar infiltratul inflamator reacțional este la nivelul plexului subpapilar hiperemiat.

DISCUȚII PE MARGINEA CAZURILOR PREZENTATE

Am reunit cazurile prezentate într-un tabel ce permite unele considerații (tabelul I) :

Majoritatea bolnavilor cu melanom verucos erau de sex feminin (5 din 8 cazuri), proveneau din mediul urban (6 cazuri) și aveau vârste cuprinse între 39 și 53 de ani (7 cazuri). Localizarea tumorilor a fost în ordinea frecvenței : gambă (3 cazuri), abdomen (2 cazuri), torace (2 cazuri), coapsă (1 caz). Durata de evoluție a leziunilor pînă la intervenție a variat între 1 și 10 ani. Dimensiunile tumorilor au variat între 0,5 și 3 cm.

Aspectul clinic, în toate cazurile, a corespuns criteriilor de diagnostic al melanomului verucos pe care le enumerăm : 1. Suprafața verucoasă cu dopuri keratozice. 2. Pigmentație intensă uniformă cu aspect brun sau negru-cenușiu. 3. Margini bine demarcate, ușor neregulate. 4. Consistență fermă cărnăsoasă, nefriabilă.

În toate cazurile noastre, diagnosticul diferențial a trebuit să excludă posibilitatea unei keratoze seboreice, lucru foarte dificil ; această ipoteză diagnostică a fost exclusă numai după studiul histopatologic al tumoretelor excizate.

Numai în 3 cazuri au fost reținute preoperator și alte diagnostice clinice : bazaliom pigmentar, hemangiom verucos, nev papilomatos-verucos.

În 6 din cele 8 cazuri prezentate, melanomul malign s-a dezvoltat pe o leziune preexistentă de tip nev nevocelular pigmentar.

Încadrarea cazurilor noastre în tipurile clinice acceptate ar fi următoarea : 5 cazuri cu melanom nodular (MN) și 3 cazuri cu melanom extensiv în suprafață (MES). Toate aveau însă particularitățile clinice ce permit identificarea lor drept melanoame maligne verucoase.

Examenul histopatologic a precizat diagnosticul în toate cele 8 cazuri, identificînd aspectele morfolopatologice caracteristice pentru melanomul verucos :

1. Leziuni asimetrice destul de precis demarcate.
2. Hiperplazie epidermică cu cruste interpapilare alungite și telangiectazie în papilele dermice alungite.
3. Ortohiperkeratoză compactă alternînd neregulat cu zone de parakeratoză.
4. Pigment melanic abundent și prezența unor fragmente de melanocite dispersate în stratul cornos.
5. Hipergranuloză focală.
6. Proliferarea de melanocite atipice în stratul bazal și dispersarea acestora în toate straturile epidermului cu aspect pagetoid.
7. Celulele sînt de tip fusiform sau epitelioid.
8. Infiltrat inflamator dens, în bandă, cuprinzînd numeroase melanofage.
9. Discrepanță între grosimea tumorii după Breslow și nivelul de invazie Clark datorită importante hiperplazii epidermice.

Tratamentul în 7 din cazurile noastre a fost de la început corespunzător pentru un melanom malign în stadiul I clinico-evolutiv, procedîndu-se la excizie tridimensională cu margine de 4—6 cm în jurul leziunii, cu sutură consecutivă. Doar într-un caz diagnosticul de melanom a fost precizat histopatologic, bolnavul prezentîndu-se la noi după ce i se excizase limitat o tumoretă verucoasă pigmentară urmată de electro-

Tabelul 1

Melanom malign verucos

Caz	Sex	Vîrsta (ani)	Localizare	Vechi- mea bolii (ani)	Aspect clinic	Dimen- siune cm	Aspect histopatologic Nivel de invazie
P.E.	F.	39	Fosa iliacă dreaptă	1	Papilomatos (keratoza seboreică)	1,3/1	MES III
P.E.	F.	61	Coapsa dreaptă	2	Nodular (hemangiomkeratoză seboreică)	3/1	MN IV
B.T.	M.	48	Gamba dreaptă	3	Nodular keratoză seboreică, bazaliom)	1,5	MN III-IV
C.M.	F.	44	Gamba dreaptă	10	Placă ușor reliefată (keratoză seboreică)	3	MES III
N.C.	M.	51	Torace anterior	9	Papilom keratozic (keratoză seboreică)	1,5	MN IV
D.E.	F.	52	Gamba stîngă	4	Nodular (keratoză seboreică)	2,5/3	MN IV
I.I.	M.	46	Abdomen	1	Papilom keratozic (nev papilomatos)	0,5	MN II-III
A.E.	F.	53	Dorso-lombar, dreapta	10	Placă keratozică (keratoza seboreică)	3/2,5	MES I-II

cauterizarea bazei. Și în acest caz, după un interval de 8 zile de la prima intervenție s-a recurs la excizie largă.

În secțiunile seriate din ulcerarea reziduală primei intervenții și în perimetrul imediat nu au fost identificate celule tumorale.

Evoluția postoperatorie în cazurile noastre a fost bună și pînă în prezent nu au fost remarcate recidive sau metastaze. Timpul relativ scurt de urmărire pentru majoritatea cazurilor noastre nu ne permite aprecieri prognosticate obiective.

CONCLUZII

1. Melanomul verucos reprezintă un subtip clinic de melanom malign care trebuie recunoscut în vederea unei atitudini terapeutice corecte pentru evitarea maltratărilor. În statistica noastră, el reprezintă 5,4% din totalul cazurilor de melanom malign în stadiul I internate în Clinica I Dermatologică într-o perioadă de 8 ani.

2. Aspectul clinic cu suprafața hiperkeratozică verucoasă apropie mult melanomul verucos de keratozele seboreice, diagnosticul diferențial fiind uneori deosebit de dificil, mai ales la bolnavii care au keratoze seboreice multiple.

3. Orice suspiciune de melanom verucos trebuie să impună conduita terapeutică adecvată; este preferabilă o excizie chirurgicală largă pentru o keratoză seboreică unei excizii parțiale sau electrocauterizării unui melanom etichetat drept keratoză seboreică.

4. Diagnosticul de melanom verucos se precizează prin examen histopatologic, identificîndu-se caracterele de malignitate ale tumorii precum și precizarea indicelui Breslow și a nivelului de invazie Clark.

5. Existența unei hiperplazii epidermice importante cu alungirea creștelor interpapilare precum și hiperkeratoze cu prezența uneori a melanocitelor cu dispoziție pagetoidă determină o discrepanță între mărirea tumorii apreciată clinic și grosimea ei apreciată micrometric prin indicele Breslow, pe de o parte și nivelul de invazie Clark, pe de altă parte, care este de obicei mai mic decît ne-am aștepta. Aceasta ar presupune și un prognostic mai bun comparativ cu alte melanoame maligne cu aceleași dimensiuni.

Evoluția bună a cazurilor noastre cu rezervele exprimate în legătură cu timpul uneori scurt de urmărire, pare să confirme această ipoteză exprimată și de alți autori.

BIBLIOGRAFIE

- ANDRADE R., GUMPORT S., POPKIN G., REES T. — Cancer of the Skin, W. B. Saunders Company, Philadelphia — Londra — Toronto, 1976.
- ARIEL I. M. — Malignant melanoma of the trunk: a retrospective review of 1128 patients, *Cancer*, 1982, 49, 1070—1078.
- BAGLEY F. H. și colab. — Changes in clinical presentation and management of malignant melanoma, *Cancer*, 1981, 47, 2126—2134.
- BALCH L. M., MILTON G. W., SHAW H. M. și colab. — Cutaneous Melanoma: Clinical Management and Treatment Results Worldwide, J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1985.
- BRAUN-FALCO O. și colab. — Bilan Thérapeutique du Groupe Melanome de Munich. Le Melanome Malin. Rapports Présentés au XVII Congrès de l'Association des Dermatologistes et Syphiligraphes de Langue Française, Bruxelles, 2—4.VI.1983.

- CLARK W. H. jr. — A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biologic behavior, in : *Advances Biology of the Skin*, Montagna W. (red), vol. 8, Pergamon Press Inc., Elmsford, New York, 1967.
- DUMITRĂSCU AL. — Atitudini și tendințe în tratamentul melanomului malign, *Derm. - Vener. (Buc.)*, 1985, 30, 1, 29—38.
- LE JEUNE F. J., ACHTEN G. — Le Mélanome Malin Cutané. Strategies et Résultats Thérapeutiques Le Mélanome Malin. Rapports Présentés au XVII Congrès de l'Association des Dermatologistes et Syphiligraphes de Langue Française, Bruxelles, 2—4.VI.1983.
- MASCARO J. M. și colab. — Étude Clinique du Mélanome Malin. Rapporte au XVII Congrès de l'Association des Dermatologistes de Langue Française, Bruxelles, 2—4.VI.1983.
- MASTRANGELO M. J., ROSENBERG S. A., BAKER A. R., KATZ H. R. — Cutaneous Melanoma in Cancer : Principles and Practice of Oncology, J. B. Lippincott Co., Philadelphia-Toronto, 1982.
- STEINER A., KONRAD K., PEHAMBERGER H. — Verrucous malignant melanoma, *Arch. Dermatol.*, 1988, 124, 1534—1537.
- VAN DER ESCH E. P. și colab. — Stage I Melanoma of the evaluation of prognosis according to histologic characteristics, *Cancer*, 1981, 48, 1668.

Articol intrat în redacție la 11.II.1989.

Indicele de clasificare : 616—006.81.04

SUMMARY

D. Forsea, P. Trifu — VERRUCOUS MALIGNANT MELANOMA

The authors present 8 cases of verrucous malignant melanoma, a rarely sub-type of malignant melanoma. The clinical and histopatologic criteria of identification for the verrucous malignant melanoma allow to exclude diagnostic errors, in the first place the diagnosis of seborrhaic keratoses, and to make mandatory a radical exclusion therapy, avoiding the risk of repeated procedures.

РЕЗЮМЕ

Д. Форся, П. Трифу — ВЕРУКОЗНАЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЛАНОМА

Авторы представляют 8 случая верукозного злокачественного меланомы, редкий клинический подтип злокачественного меланомы.

Клинические критерии и гистопатологические критерии познания верукозного меланомы разрешают его идентификацию с исключением погрешностей определения диагноза, в первую очередь, перепутание с себорейными кератозами и следовательно удобное радикальное эксцизионное лечение, исключая рискующие мальтратации.

REFERATE

MUCINOZA FOLICULARĂ : RĂSPUNS TERAPEUTIC LA INDOMETACIN, H. Kodama, S. Umemma, N. Nahara, *J. Dermatol. (Tokyo)*, 1988, 15, 1, 72—75

Descrișă de Pinkus în 1957, mucinoza foliculară (MF) este o afecțiune cu etiologie obscură, caracterizată clinic prin plăci eritematoase infiltrate, grupaje de papule foliculare și alopecie.

Tabloul histopatologic este decisiv pentru diagnostic evidențiind degenerescența unităților pilo-sebacee cu formarea de spații chistice și acumularea de MPZ acizi, demonstrabili cu ajutorul colorațiilor speciale cu albastru alcian (PH 2,5), mucicarmin și fier coloidal. Etiologic, originea afecțiunii este obscură, dar se poate asocia, mai ales, dacă manifestările eruptive sînt generalizate, cu un limfom; alte aso-

cieri morbide posibile sînt cu hiperplazia angiolimfoidă, cu sarcoidoza, cu LE, cu mixedemul, cu sindromul Goodpasture.

Sub raport terapeutic s-au încercat pînă acum o serie de tratamente precum corticoterapia orală, dermatocorticoizii, infiltrații intralezionale cu corticoizi și hialuronidază, radioterapia superficială, administrarea de disulon (Kubbo și Stewart), cele mai bune rezultate fiind obținute de tratamentul radioterapic cuplat cu topice cu corticoizi.

Autorii descriu cazul unui bărbat de 48 de ani cu leziuni diseminate la nivelul extremității cefalice — frunte, nas, obraji —, toracelui posterior și gambelor drepte, instalate de 4 ani, cu tablou histopatologic caracteristic pentru MF. Investigațiile paraclinice extensiv efectuate erau normale, excepție făcînd o hipercolesterolemie moderată și un TTG cu profil diabetic. La acest pacient s-au încercat fără succes infiltrațiile cu corticoizi și hialuronidază, UVA, administrarea de disulone cu rezultate mediocre. În schimb, administrarea orală de indometacină 75 mg pe zi a condus la involuția dramatică a manifestărilor eruptive în curs de o săptămînă. Tratamentul fiind oprit datorită epigastralgiilor acuzate de bolnav, leziunile au reapărut progresiv și au fost tratate cu unguent cu indometacină 1% în aplicare locală pînă la dispariția completă a acestora, dispariție care se menține de 5 ani.

Se presupune că acțiunea favorabilă a indometacinei în MF s-ar datora inhibării sintezei prostaglandinelor.

Dr. Smaranda Iosif

POLIARTERITĂ NODOASĂ EXPRIMATĂ PRIN TUMEFIEREA MIGRATORIE A ȚESUTURILOR MOI.
G. S. Meredith, Mitnick H. J.,
Burstin H. E., S. S. Zimmerman,
N. Y., State J. Med., 1987, 87, 7,
402—403

Forma cutanată a poliarteritei nodoase (PN) a fost descrisă de Lindberg în 1931; ea poate fi asociată cu

manifestări sistemice minore și este considerată de majoritatea autorilor ca avînd o evoluție înai curînd benignă.

Manifestările cutanate sînt variabile incluzînd noduli, *Livedo reticularis*, gangrene și ulcere; se adaugă la acestea, cazurile simulînd o tromboflebită cronică recidivantă dar cu o flebogramă normală.

Autorii descriu cazul unui băiat de 13 ani cu o PNC exprimată prin tumefierea migratorie a țesuturilor moi, retrocedînd rapid sub corticoterapie.

Copilul a fost internat inițial cu diagnosticul de celulită a membrului superior drept fiind febril și prezentînd o leucocitoză de peste 30 000/mm³ cu neutrofilie și cu creșterea VSH-ului (50 mm/1 oră). Restul investigațiilor au fost negative exceptînd tomografia computerizată care a obiectivat inflamația țesuturilor moi. Simptomatologia a retrocedat lent sub antibiotică intravenoasă cu dezvoltarea însă a unui proces similar în membrul superior stîng și la nivelul gleznei și pulpei stîngi, caracterul migrator al procesului devenind evident. Ulterior, afectarea coapsei drepte. Dacă flebograma a fost normală, în schimb biopsia coapsei drepte a relevat un proces de necroză fibrinoidă focală a arteriolelor musculare mici și mijlocii din septurile țesutului subcutan. S-a impus diagnosticul de PN obținîndu-se remisiunea clinică și biologică după o corticoterapie de șase săptămîni, cu doza inițială de 60 mg/pro die.

Autorii subliniază că dacă caracterul migrator al manifestărilor cutanate inflamatorii excludea pînă la un punct diagnosticul de celulită infecțioasă, biopsia excizională a unei leziuni timpurii a fost aceea care a tranșat diagnosticul.

Autorii explică caracterul pseudo-celulitic al leziunilor prin obstrucția funcțională a venulelor și limfaticelor situate în paniculul inflammat din proximitatea unei arteriole afectate

Dr. Smaranda Iosif

PROBLEME DE MICOLOGIE

Considerații privind unii imidazoli și triazoli utilizați în tratamentul dermatomicozelor (II)

I. Cojocaru, Marga Diaconescu, Lucreția Dulgheru

Centrul Dermatovenerologic (director : dr. D. Mureșan),
Spitalul Clinic de Dermatologie, București

REZUMAT

Articolul continuă prezentarea unor antifungice imidazolice recente de uz local (Isoconazol, Bifonazol, Ticonazol, Fenticonazol, Oxiconazol) a unuia de uz oral (Dodecilimidazol) ca și a unor triazoli cu acțiune antifungică: Terconazolul (de uz local), Itraconazolul și Bay N 7133 (de uz oral). Unele cercetări proprii și numeroasele studii citate reflectă deosebita lor eficacitate și buna toleranță în tratarea afecțiunilor micotice cutaneo-mucoase provocate de dermatofiți, Candida, agentul pitiriazisului versicolor, unele mucegiciuri.

Dintre antifungicele de uz local se remarcă mai ales Isoconazolul, mai activ față de dermatofiți, Bifonazolul, Terconazolul -- foarte active în micozele provocate de levuri. Tioconazolul -- eficace în micozele plurilor și onicomicoze.

Itraconazolul-antifungic de uz oral, local și parenteral, s-a dovedit mai eficace decât ketoconazolul și poate fi folosit cu succes atât în micozele cutaneomucoase cât și în cele viscerale.

Foarte utile și comode sînt aplicațiile în doză unică de Isoconazol, Oxiconazol, și Tioconazol în vaginitele candidozice.

Dermatomicoză
Tratament
Imidazolium

Într-un număr anterior din revista Dermatologia am trecut în revistă modul de acțiune al derivaților imidazolici asupra celulei fungice și am prezentat date despre Clormidazol, Miconazol, Econazol și Ketoconazol, subliniind progresele aduse de aceste produse în îmbunătățirea tratamentului dermatomicozelor (6).

În lucrarea de față vom prezenta antifungice mai recente din grupul derivaților imidazolici și din cel al triazolilor, toate introduse în terapeutică în ultimii ani.

Isoconazolul are formula structurală 1- (2, 4-diclor- β -(2, 6-diclor-benziloxi)-fenetil) imidazol nitrat.

Medicamentul acționează prin aplicații locale atât asupra dermatofitelor cât și a candidei. În ceea ce privește acțiunea față de levuri, P. Rēgli și colab. constată că este în general similară cu cea a celorlalți derivați imi-

dazolici (35). La C. D. V. am testat *in vitro* acțiunea Isoconazolului și ea s-a dovedit în mare măsură asemănătoare celorlalte imidazoli, aria de inhibiție fiind de : 0,4 cm pentru *Candida*, 0,6 cm pentru *M. canis*; 0,8 cm pentru *T. mentagrophytes* interdigitale și de 1,5 cm pentru *E. floccosum*.

Crema de Isoconazol nitrat este produsă sub denumirea de „Travogen” și conține antimicoticul în proporție de 1%, iar cea de Isoconazol și un cortizonic (difluocortolonvalerat 0,1%) se numește „Travocort”.

Indicațiile de aplicare ale acestui antifungic de uz local sînt micozele cutaneo-mucoase. Astfel H. Weingasser și colaboratorii au utilizat Isoconazolul la 284 de bolnavi cu dermatomicoze și au obținut bune rezultate.

Produsul ce conține și cortizonic a fost mai eficace în formele de micoze cu caracter inflamator și în cele eczematozitate. Produsul simplu a fost folosit în celelalte dermatomicoze. Rezultatele au fost bune în 94,2% din cazuri și numai 5,8% au rămas neinfluențate (50). L. Gip și colab., la 2 loturi de câte 30 de bolnavi, au obținut cu Travogen 93,3% vindecări, iar cu Travocort 96,7% vindecări. Încă din prima săptămînă, dat fiind caracterul inflamator și alergic al unor leziuni, medicamentul a dat rezultate, dispărînd treptat și concomitent cu micoza, pruritul și descuamația (10).

Sub forma de tablete vaginale, L. Cohen a obținut în candidozele vaginale vindecări după o doză unică (52). De asemenea, U. Tauber și colab., în candidoze vaginale, au folosit într-o singură aplicare, 2 tablete vaginale a 300 mg. Rezultatul a fost comparabil cu cel după doze multiple (40).

Autorii care au folosit pînă în prezent acest produs au constatat o bună toleranță, după cum menționează L. Gip și colab. (16), H. Weingasser și colab. (50) și alții.

Bifonazolul este un imidazol posedînd un larg spectru de acțiune. A fost sintetizat în ultimii ani de casa „Bayer”. Produsul „Mycospor” conține 0,01% Bifonazol și se găsește sub formă de gel, cremă, loțiune, spray și pudră. A fost experimentat sub denumirea de Bay h 4502.

Bifonazolul are un spectru de acțiune asemănător cu al Clotrimazolului. El acționează asupra infecțiilor provocate de dermatofiti, de levuri și de mucegaiuri (5). În 1983 D. Baring și colab. au constatat *in vitro* acțiunea bună a Bifonazolului față de *Candida albicans* și de alte levuri cum ar fi *Torulopsis glabrata* (2). Constatări asemănătoare au făcut în același an M. Plempel și colab. (31). La congresul Societății internaționale de micologie din Noua Zeelandă în 1982 au fost prezentate bunele rezultate obținute cu acest medicament în diferite dermatomicoze (8). Tratamentul se face prin aplicații locale o dată pe zi (8). Bune rezultate au obținut cu crema și soluția de Bifonazol, R. Galimberti și colab. (15), precum și G. Vena și colab., care în 1983 au tratat îndeosebi micoze inghinale (46). O pudră 1% a fost utilizată cu succes de S. Stettendorf și colab. în cazuri de micoze intertriginoase (38).

În 1988, M. Torres-Rodriguez și colab. folosesc în onicomicoze un tratament local cu Bifonazol 1% asociat inițial cu uree 40% și continuat ulterior numai cu Bifonazol (41).

R. Maw și colab. au tratat în 1987 un număr de 100 de bolnavi avînd balanite candidozice cu crema Bifonazol 1% obținînd după 6 zile culturi negative în proporție de 77,8% (29). J. Lalosevic și colab. au folosit Bifonazolul în tratamentul unor candidoze cutaneo-mucoase (24).

Uree 40% posament ochiuri
pe ungule 5-6 zile (continuu) cu
protecție pielii din fân + amuleto unguent
asociat bolnavilor

În 1985, R. Galimberti și colab. în Argentina și Uruguay, au tratat cu Bifonazol-gel 121 de bolnavi cu Pitiriazis versicolor cu o aplicație locală zilnică timp de 2 săptămâni. Rezultatul a fost foarte bun la 98 de bolnavi, bun la 65 și moderat la alți 7. Un singur caz a constituit un eșec (15). În același an, D. Reinel a aplicat crema 1% de Bifonazol la un lot de 23 de bolnavi de Pitiriazis versicolor, comparativ cu un șampon cu sulfură de seleniu aplicat la alți 27 de bolnavi. După 2 săptămâni de tratament, s-a obținut vindecarea la 92% din bolnavii tratați cu Bifonazol față de 79% la al doilea lot (53).

Toleranța la Bifonazol aplicat local a fost bună la cazurile amintite. Din 121 de bolnavi tratați de R. Galimberti și colab. numai la unul s-a observat un ușor eritem și prurit în timpul tratamentului (14). Și în cazurile tratate de noi toleranța a fost foarte bună.

Studii din ultimii ani au scos la iveală noi derivați de imidazol, dintre care sînt de amintit, mai pe scurt, următorii :

Tioconazolul, sintetizat în 1979 de laboratoarele „Pfizer“, a fost experimentat sub denumirea de UK-20.349, apoi comercializați ca „Trosyd“. Medicamentul are formula structurală : 1 (2- (2-cloro-3 tianilmetoxi -2- (2, 4 diclorofenil) etil 1 H-imidazol.

După cum constatau în 1985 Ph. Kashin și colab., noul produs are un spectru larg de acțiune (21). Bune rezultate s-au constatat și în experimentările de laborator efectuate de S. Jevons și colab. (20), rezultate confirmate de experimentările clinice ulterioare. Date noi au adus M. Mariott (27) precum și L. Kome Penah care, într-o teză de doctorat, a adus contribuții la studierea mecanismului de acțiune a Tioconazolului (23). Cercetări *in vitro* întreprinse în 1984 de Loeffler, de Stevens, de Biggs (citați de Kashin) au demonstrat că Tioconazolul are, față de alte antifungice, o acțiune mai rapidă și mai eficace, probabil în urma acționării directe asupra celulei fungice (21).

M. Samson apreciază că Tioconazolul are o acțiune antifungică cu spectru larg comparabilă cu a Econazolului nitrat (36). În 1984, I. Weisser și colab. constată că Tioconazolul are, în afară bunei acțiuni *in vitro* față de dermatofiți și una, foarte însemnată, față de *Candida* pe care o inhibă și o distruge mai repede decît alte substanțe similare (51).

Aplicațiile locale ale cremei cu Tioconazol au fost folosite în epidermofitii interdigito-plantare, intertrigouri candidozice, în onicomicoze, în vaginitele candidozice. Dintre cercetările întreprinse menționăm în primul rînd pe cele făcute de noi : două loturi de bolnavi cu diferite localizări dermatofitice tratați comparativ cu creme Tioconazol 1% și Econazol 1% timp de o lună de zile s-au vindecat în proporții egale, de 95%, la ambele loturi (36).

Rezultate bune a obținut și H. Vogt, în cure de 14—28 de zile (49). În epidermofitia inghinală Fl. Baudraz Rosselat și colab. (3), precum și A. Grigoriu și colab. (18) au obținut vindecarea bolnavilor în 2—3 săptămâni de aplicare a cremei. Ei au folosit crema „Trosyd“ și la 30 nou-născuți și copii mici cu intertrigouri candidozice perigenitale, toți copiii fiind vindecați. Aceleași bune rezultate le-au obținut și în intertrigourile fesiere ale nou-născuților, precum și în cazurile de eritasmă.

În onicomicoze G. Cawenbergh, în 1984, a utilizat — cu bune rezultate — tratamentul local cu Tioconazol. Dacă acest tratament este adăugat la unul general cu Ketoconazol se va putea reduce durata mare a tratamentului micozelor unghiale (5).

În vaginitele candidozice au fost obținute rezultate remarcabile de către D. Weisser și colab. (51). Inițial, ei au tratat aceste cazuri cu o cremă 20% în aplicații intravaginale sau cu tablete vaginale de 100 mg în cure de 14 zile, apoi de 6 sau chiar 3 zile. În final, la 173 de bolnave au folosit o doză unică de 300 mg. Tioconazol sub forma unui ovul, cu 84% vindecări, care se mențin și la un nou control după 4—6 săptămâni. S-au produs mai puțin de 4% recidive. Aceleași bune rezultate cu o doză unică de Tioconazol a obținut în vaginitele candidozice și J. A. Kuse (1).

Toleranța s-a dovedit foarte bună atât la aplicațiile locale cutaneo-mucoase cât și la ovulele vaginale (18, 36, 49, 51). M. Samsoen și colab., deși constată de asemenea o bună toleranță, semnalează un caz cu antecedente de alergie la propilenglicol și care a fost o eczemă de contact după Tioconazol, care conține Propilenglicol (36).

Fenticonazolul a fost semnalat în 1981 de A. Tiagna și colab. (43) ca și de M. Veronese și colab. (48) care i-au studiat structura și proprietățile antifungice. Substanța este o pulbere albă, cristalină solubilă în solvenți organici comuni, cum e polietilenglicolul 200 (Carbowax). Are formula structurală: α -(2, 4 diclorfenil)- β , n-imidatolilet-4 fenil-tio-benzenil eter nitrat, iar formula moleculară: $C_{24}H_{20}N_2OS$ (48).

În 1984 A. Costa și colaboratorii au studiat la microscopul electronic acțiunea antifungică a Fenticonazolului asupra *Candida albicans* și au conchis că alterările morfologice celulare provocate în culturile tratate cu acest produs se datorează probabil blocării activității enzimice: citocrom oxidaza și peroxidaza (7).

În 1986, A. Firezi și colab. constată că Fenticonazolul, în afara spectrului larg antimicotic, are și o acțiune bacterică față de bacterii grampozitive. Autorii susțin că Fenticonazolul este mai activ decât alți imidazoli în tratamentul dermatomicozelor. Ei au obținut vindecarea a 18 din 21 de cazuri tratate cu Fenticonazol față de 13 din 21 de cazuri similare tratate cu Clotrimazol (12). Tot în 1986, E. Kokoschka și colab. constatau de asemenea largul spectru antifungic și antibacterian al acestui produs. Ca antifungic, el acționează asupra dermatofitelor, levurilor și a unor mucegaiuri. Este — spun autorii — în același timp fungistatic și fungicid. Ei apreciază că Fenticonazolul este mai activ decât Miconazolul și Clotrimazolul, iar durata tratamentului local de Fenticonazol este mai scurtă decât cu Econazol (22). Bune rezultate în afecțiunile dermatofitice au constatat de asemenea P. Stetter și colab. (37). M. Veronese și colab. au comparat în 1984, acțiunea de *vitro* și C.M.I. a Fenticonazolului cu cea a altor imidazoli și au constatat următoarele (tabelul I).

C.M.I. $\mu\text{g/ml}$

Tabelul I

Agentul fungic	Fenticonazol	Miconazol	Clotrimazol	Econazol
<i>T. tonsurans</i>				
<i>T. verrucosum</i>	0,3	0,15	0,6	0,6
<i>Microsporum canis</i>	0,6	5,0	0,6	1,2
<i>Epidermophyton floccosum</i>	1,2	5,0	1,2	0,3
<i>Penicillium chrysogenum</i>	1,2	2,5	1,2	0,3
<i>T. mentagrophytes</i>	2,5	2,5	5,0	0,6
<i>Sporotrichum schenckii</i>	5,0	20,0	20,0	40,0
<i>T. rubrum</i>	5,0	20,0	10,0	20,0
<i>Aspergillus niger</i>	10,0	20,0	1,2	5,0
	160,0	160,0	160,0	80,0

Studiind C.M.I. al Fenticonazolului față de 77 de tulpini de *Candida* sa găsit că aceasta este în medie de 5,5 $\mu\text{g/ml}$ (44). În 1986 A. Firezi subliniază acțiunea bună asupra fungilor și îndeosebi a dermatofiților apreciind-o ca similară sau chiar superioară altor antifungice. Aplicat local de 2 ori pe zi sub formă de cremă 20%, dă rezultate foarte bune (12).

Toleranța la Fenticonazol s-a dovedit foarte bună. E. Kokoschka și colab. nu au observat efecte secundare la nici unul din bolnavii tratați cu acest produs (22).

Oxiconazolul este un derivat imidazolic sintetizat în ultimii ani și experimentat sub inițialele RO 13—8996. A fost produs de casa „Roche” sub formă de cremă, loțiune și pudră „OCERAL”, toate 1%.

Acțiunea antifungică *in vitro* și *in vivo* a fost semnalată în 1982 de Ana Polak (33). Bunele rezultate în aplicații locale la cazuri de dermatomicoze au fost remarcate și de H. Biederhofer și colab. în 1983 (4). În 1984, L. Gip studiază comparativ acțiunea Oxiconazolului și a Econazolului ajungând la concluzia că rezultatele obținute cu ambele produse sînt comparabile; tratind cîte 20 de bolnavi cu dermatofiții, 20 cu candidoze și 20 cu *Pitiriazis versicolor* cu ambele medicamente s-a obținut vindecarea la 90% din bolnavii tratați cu Oxiconazol și la 91,8% din cei cu Econazol (16). Tot în 1984, D. Gouveia și colab. au obținut bune rezultate în candidoza vaginală cu o doză unică de Oxiconazol (ovul vaginal). Rezultatele au fost comparabile cu cele obținute cu o cură de 3 zile cu Econazol (17).

Totți cei care au folosit Oxiconazolul au semnalat buna sa toleranță.

În anul 1984, G. Cawenbergh trecea în revistă și noi imidazoli de uz oral, sintetizați ulterior ketoconazolului și amintea despre SC 38390 sau *Dodecilimidazol* care este un antimicotic a cărui acțiune anticandida *in vitro* este asemănătoare celei a Miconazolului și a cărui acțiune *in vivo* este apropiată de cea a Ketoconazolului, la experimentările pe animale de laborator. Acest imidazol de uz oral exercită o acțiune fungicidă față de *Candida*. Valoarea sa clinică în cazuri umane rămîne însă de stabilit (5).

În ultimii ani, au început să fie experimentate și structuri noi, TRIAZOLII, dintre care pot fi amintiți:

Terconazolul este un triazol de uz local extrem de activ față de speciile de *Candida* și exercită față de dermatofiți o acțiune ușor mai puternică decît imidazoli, arată G. Cawenbergh. Nu poate fi utilizat pe cale generală, însă rezultatele clinice obținute în 1984 după aplicarea locală în concentrații slabe de 0,4% sînt impresionante (5).

Între triazolii de uz oral experimentați recent sînt:

BAY N 7133 — triazol studiat în micozele sistemice, în candidoze vaginale și în dermatofiții. Spectrul de acțiune *in vitro* este asemănător cu al Ketoconazolului. BAY N 7133 pare chiar mai activ față de unii *Aspergili*. Date privind acțiunea *in vitro* a acestui antifungic au fost prezentate în 1983 de F. Maurier și colab. la Congresul Internațional de Chimioterapie de la Viena (26), iar în 1984 de M. Plempel (32) și H. Leine (26). Studii farmacocinetice recente arată însă că biodisponibilitatea acestei substanțe este inferioară celei a Ketoconazolului. Experimentările pe animale sugerează că BAY N 7133, deși exercită o acțiune bună, este mai puțin eficient decît Ketoconazolul, astfel că, necesitatea continuării cercetărilor a devenit discutabilă (5). Totuși, în 1985 H. Ackerbauer și colab., într-o infecție experimentală renală la șoarece, cu *Aspergillus*

fumigatus, au constatat eficacitatea acestui produs, similară Amphotericinei B și Itraconazolului, în timp ce Ketoconazolul, Miconazolul și 5 Fluorocitosina au fost ineficace.

Itraconazolul sau R 51-211 este un derivat de triazol puternic lipofil, cu un larg spectru antifungic, inclusiv față de agenții unor micoze sistemice (5). În 1987, J. van Cutsem și colab. constată că acest produs are o eficacitate ridicată în administrarea orală, locală și parenterală în micozele superficiale și profunde (44); și J. Faergemann a constatat buna acțiune față de agentul *Pitiriazisului versicolor* (10). În 1987, tot J. Faergemann a tratat 50 de bolnavi cu *Pitiriazis versicolor* timp de 4 săptămâni, unii cu o capsulă de 50 mg zilnic alții cu 2 capsule zilnic (100 mg). Proportia vindecărilor a fost la primii de 79%, iar la cei cu 100 mg pe zi de 100% (11).

Studii clinice în cazuri de candidoză vaginală de *Pitiriazis versicolor*, întreprinse de G. Cawenbergh, au arătat că, după 2-3 zile de administrare orală în candidoze și după 5 zile în *Pitiriazis versicolor* se ating procente de vindecare superioare sau cel puțin egale celor obținute cu ketoconazol și aceasta utilizând o doză totală de 2-5 ori mai mică. Se subliniază faptul că, în general în dermatomicoze, Itraconazolul aduce un plus de eficiență față de Ketoconazol (5).

În candidoza vaginală experimentală la șoarece, U. Sobel a constatat că după o doză unică de 25 mg pe kilocorp, Itraconazolul a fost la fel de eficient ca și un tratament timp de 5 zile cu 5 mg Itraconazol pe kilocorp (39).

În infecții cu *Cryptococcus neoformans* la animale, administrarea orală a Itraconazolului a dus la negativarea culturilor din creier (5).

În 1988 J. van Cutsem și colab. constată că tulpinile de *C. neoformans* s-au dovedit foarte sensibile *in vitro* la Itraconazol. *In vivo*, experimentări în criptococoză la șoarece au dovedit că Itraconazolul este net superior Ketoconazolului, la doze de 5-20 mg pe kilocorp, timp de 35 de zile (45). Tot în 1986, A. Pye și colab. au tratat un caz de criptococoză cutanată la o femeie în vârstă de 71 de ani, la care au obținut vindecarea. S-au administrat *per os* 100 mg Itraconazol zilnic dimineata. După o lună, leziunile s-au șters, iar după 3 luni de tratament nu mai era decât o cicatrice discretă. Tratamentul a fost continuat 3 luni deși cultura era negativă după prima lună (34). În infecțiile aspergiloze sistemice J. van Cutsem și colab. au constatat de asemenea eficacitatea tratamentului *per os* cu Itraconazol (44).

Într-un studiu publicat în 1988 de aceiași autori se compară Itraconazolul cu Amphotericina B și se constată că este mai eficientă decât aceasta, având în plus avantajul de a nu produce și efectele sale secundare (45).

În aspergiloza pulmonară V. Lavarde și colab. (25) ca și A. Tortorano și colab. (42) au administrat doze de 200 mg Itraconazol zilnic.

În criptococoză E. de Beule și colab. administrează tot 200 mg zilnic, timp de 45-90 de zile (9). M. Viviani și colab. au utilizat în 1987, doza de 200 mg Itraconazol zilnic timp de 100-225 de zile, în tratarea a diferite micoze viscerale, obținând bune rezultate (47).

Rezultatele promițătoare ale acestui util antifungic au fost dezbătute într-un prim simpozion internațional asupra Itraconazolului, după cum ne informează în 1987 R. Hay și colab. (19).

Din datele prezentate, referitoare la 5 imidazoli de uz local (Isoconazol, Bifonazol, Tioconazol, Fenticonazol, Oxiconazol), a unui de uz oral (Dodecilimidazol) ca și a trei dintre triazoli — Terconazol (uz local), Itraconazol și Bay N 7133 (uz local), rezultă deosebita lor eficacitate și buna toleranță în tratarea afecțiunilor micotice cutaneo-mucoase provocate de dermatofiți, *Candida*, agentul *Pitiriazisului versicolor* și unele mușegaiuri.

Itraconazolul, antifungic de uz oral, local și parenteral, mai eficace decât Ketoconazolul, poate fi folosit cu succes atât în micozele cutaneo-mucoase cât și în micozele viscerale.

Foarte utile și comode sînt aplicațiile unice de Isoconazol, Triconazol, Oxiconazol în candidozele vaginale.

BIBLIOGRAFIE

1. AKUSE J. — Assesment of the efficacy of Tioconazole (Trosyd) 300 mg ovules in vaginal candidosis-single dosis therapy, *Curr. Ther. Res.*, 1984, 36, 3, 409—413.
2. BARING D., BASTIANSE F. — An evaluation of the antifungal effect of Bifonazole on *Torulopsis glabrata* and *Candida albicans* under various *in vitro* test conditions, *Arzneimittelforschung*, 1983, 33, 524—538.
3. BAUDRAZ-ROSSELET FL., GRIGORIU A., GRIGORIU D. — Les dermatophytes superficielles (herpes circiné, eczema marginé) — Traitement par le Tioconazole, *Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd.*, 1984, 12, 1, 125—126.
4. BIEDERHOFER H., PICOLIN K., HERBOLD D. — Oxiconazole ein neues topisches Antimikotikum bei Behandlung von Dermatomykosen, *Acte Therapeutica*, 1983, 9, 147—155.
5. CAWENBERG I. G. — Developpements nouveaux et perspectives dans la thérapie antifongique, *Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd.*, 1984, 13, 2, 415—424.
6. COJOCARU I., DULGHERU L., DIACONESCU M. — Considerații privind unui imidazolii utilizați în tratamentul dermatomicozelor, pe baza experienței C. D. V. București și a dateilor din literatură, *Derm. Venerol.*, 1988, 1, 37—48.
7. COSTA A., VALENTI A., VERONESE M. — Study of the morphofunctional alteration produced by Fenticonazole on strains of *Candida albicans*, *Mykosen*, 1984, 1, 29—35.
8. DORING H., STETTENDORF S. — Local treatment of dermatomycoses with Bifonazole — Comunicare congres ISHAM, Noua Zeelandă, 1982, vol. 1983, 324—327.
9. BEULE E. de, DONCKER P. de, CAWENBERGH G. — Traitement a l'Itraconazole de la cryptococcose cérébrale et pulmonaire, *Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd.*, 1988, 17, 1, 121—125.
10. FAERGEMANN J. — *In vitro* and *in vivo* activities of ketoconazole and Itraconazole against *Pityrosporum orbiculare*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1984, 26, 773—774.
11. FAERGEMANN J. — Traitement of *pityriasis versicolor* with Itraconazole, *Mykosen*, 1987, 30, 1, 44—47.
12. FIREZI A., FIARONI A., MONICI PRATI P., MOUMARIU M. — A double blind evaluation of Fenticonazole cream 2% and Clotrimazole cream 1% in dermatomycosis, *Mykosen*, 1986, 1, 41—44.
13. GALIMBERTI R., CASALA A., CASTRO J. — Treatment of dermatomycoses with Bay h 4502 cream at 1%, *Pharma Report*, Bayer A. G. Leverkusen, 1984.
14. GALIMBERTI R., CASALA A., NEGRONI R. — Bay h 4502 1% solution in the treatment of dermatophytia, *Pharm. Report*, Bayer A. G. Leverkusen, 1981.
15. GALIMBERTI R., BELLI L., GATTI J. și colab. — An open multicentre assessment of the effectiveness of Bifonazole in the treatment of pitiriazis versicolor, *Pharmaceutica*, 1985, 4, 2, 109—112.
16. GIP L. — Comparison of Oxiconazole in dermatomycoses, *Mikosen*, 1984, 6, 295—302.

17. GOUVEIA D., JONES DA SILVA C. — Oxiconazole in the treatment of vaginal candidiasis—single dose versus 3 day treatment with Econazole, *Pharmatherapeutica*, 1984, 3, 10, 628—685.
1984, 3, 10, 628—685.
18. GRIGORIU A., GRIGORIU D., DELACRETAZ J. — Dil genitoghitaeale candidiasis des kleinkindes. Behandlung mit Trasyd (Tioconazol), *Mycosen*, 1984, 6, 290—294.
19. HAY R., DUPONT B., GRAYBILL J. — First international symposium on Itraconazole, *J. Infect. Dis.*, 1987, 9, 1.
20. JEVONS S., GYNER G., BRAUNER K., COX D. — Antifungal activity of Tioconazole (U. K. 20349) — a new imidasole derivative, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1979, 15, 597—602.
21. KASHIN PH., PHYFFERSE M., GIBBS D. — A comparative study of once versus twice daily treatment of superficial dermatophyte and yeast infections with Thioconazole 1% cream, *Int. Med. Res.*, 1985, 13, 2, 88—95.
22. KOKOSCHKA E., NIEBAUER G., MOREMANI M., MONICE-PRETI P. — Treatment of dermatomycoses with topical Fenticonazole and Econazole, *Mykosen*, 1986, 1, 45, 50.
23. KONE PENALI L. — Contribution à l'étude du mécanisme d'action cellulaire *in vitro* d'un nouvel antifongique imidazolé, le Tioconazole, Teză, Toulouse, 1984.
24. LALOSEVIC J., ROJAS R., ASTERYA E., GIP L. — Bifonazole cream in the treatment of superficial candidiasis. A double blind comparative study, *Dermatologica*, 1984, 1, 12, 99—106.
25. LAVARDE V., CODEX P. — A propos de deux localisations atypiques d'*aspergillose profonde*, *Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd.*, 1988, 17, 1, 99—102.
26. LÉVINE H. — A direct comparison of oral treatments with Bay N 7133 and ketoconazole in experimental neurine coccidioidomycosis, *Sabouraudia*, 1984, 22, 1, 37—46.
27. MARIOTT M. — Tioconazole, a new imidazole antifungal agent for the treatment of dermatomycoses, *Dermatologica*, 1983, 166, 1, 1—7.
28. MAURIER-CARPENTIER F., HEYMANS C. — *In vitro* antifungal activity of Bay N 7133 — Comunicare la Congresul Internațional de Chimioterapie, Viena, 1983, vol. 6, 3—7.
29. MAW R., HORNER T., EWANG J. — A comparative trial of Bifonazole 1% cream and Clotrimazole 1% cream in the treatment of *Candidal balanoposthitis*, *Mykosen* 1987, 30, 5, 229—232.
30. PENALI K., DARGENT R., MONTANT CH. și colab. — Influence du Tioconazole sur le métabolisme lipidique de *T. rubrum*, *Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd.*, 1988, 17, 1, 203—207.
31. PLEMPPEL M., REGEL E., BUCHEL K. — Antimycotic efficacy of Biofonazole *in vitro* and *in vivo*, *Arzneimittel forschung*, 1983, 33, 517—524.
32. PLEMPPEL M. — Antimycotic activity of Bay N 7133 in animal experiments, *J. Antimicrob. Chemother.*, 1984, 13, 5, 447—463.
33. POLAR A. — Oxiconazole, a new imidasole derivate Evaluation of antifungal activity *in vitro* and *in vivo*, *Arzneimittelforschung*, 1982, 32, 17—24.
34. FYPE A., KINT A., VROEY CH. de — Cryptococcose cutanée primaire traité par l'Itraconazole, *Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd.*, 1986, 15, 1, 93—96.
35. REGLI P., FERRARI H., GONDARO M., BUFFARD Y. — Étude comparative de la sensibilité *in vitro* de champignons levuriformes pathogéniques à Isoconazole et autres dérivés imidasolés, *Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd.*, 1981, 8, 2, 331—334.
36. SAMSOEN M., BASSET M., KOENIG H. — L'efficacité du Tioconazole dans le epidermomykoses, *Bull. Soc. Fr. Mykol. Méd.*, 1981, 10, 2, 335—338.
37. STETTER P. — Fenticonazole 2% cream in the treatment of skin diseases due to dermatophytes, *Acta Therapeutica*, 1984, 10, 241—245.
38. STETTENDORF S., SCHWITZ H. — Bay h 4502 powder 1% efficacy and tolerance in the treatment of intertriginous dermatomycoses, *Pharma. Report*, Bayer A. G. Leverkusen, 1981.
39. MÜLLER G., SOBEL U. — Comparison of Itraconazole and Ketoconazole in the treatment of experimental candidal vaginitis, *Antimicrob. Agents Chemo-*
ther., 1984, 26, 2, 266—287.
40. TAUBER U., RAUCH P., LACHNICH L. — Persistence of Isoconazole in vaginal secretion after single application, *Mykosen*, 1983, 2, 97—104.

41. TORRES-RODRIGUEZ M., MADRENYS-BRUNET N., PEREZ INGELMO Y. — Traitement topique des onychomycoses avec de l'urée associée au Bifonazole. Bull. Soc. Fr. Mycol. méd., 1988, 17, 1, 209—212.
42. TORTARANO A., LAUGER M., VIVIANI M., PAGANO A. — Aspergillase chez les transplantés de foie. Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd., 1988, 17, 1, 10, 11.
43. TIAGNA A., SIBILA C., CAPPELETTI R. și colab. — Physico-chemical structural and analitical studies of Fenticonazole-a new drug with antimycotic properties, Arzneimittelforschung, 1981, 31, 2, 127.
44. CUTSEM J. VAN, GEERVEN F. VAN, JANSSEN P. — Itraconazole-orally, topically and parenterally active in superficial and deep mycoses, Rev. Infect. Dis., 1987, 9, 81, 16—30.
45. CUTSEM J. van, GEERVEN F. van, FRANSEN J., JANSSEN P. — Modèles d'animaux d'immunodépression dans l'étude des mycoses et des antifongiques, Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd., 1988, 17, 1, 9—23.
46. VENA G., BASILE F., FARAVELLI M., ANGELINI G. — Efficacy and safety of Bifonazole in patients with *pitiriasis versicolor* and *tinea cruris*, Mykosen, 1983, 26, 415—420.
47. VIVIANI M., TARTORANO A., GIANI P. — Itraconazole for cryptococcal infection, Ann. Int. Med., 1987, 106, 166.
48. VERONESE M., BERZAGLI D., BERTONCINI B., CORNELLI U. — Fenticonazole-a new antifungal- imidazole derivative. *In vitro* and *in vivo* antimycotic activity, Mykosen, 1984, 4, 194—202.
49. VOGT H., BARELLI S. — Virksamkeit und Vertraglichkeit von Tioconazol bei Hautpilzkrankungen, Comunicarea la Congresul de Dermatologie, București, 1980, vol. 432.
50. WEINGASSER H., HERUS E. — Comparative clinical investigation with the new antimycotic agent Isoconazole nitrat and its combination with Difluocartolone-21-valerate in the case of inflammatory and eczematized dermatomycoses, Mykosen, 1979, 6, 177—183.
51. WEISSER D., BENOIT R. — Le Tioconazole en application unique dans les candidoses vaginales, Bull. Soc. Fr. Mycol. Méd., 1984, 13, 2, 475—479.
52. COHEN L. — Single dose treatment of vaginal candidosis, Br. J. Vener. Dis., 1984, 60, 42—44.
53. REINEL D. — Topical therapy of *pytiriasis versicolor*, Mycosen, 1985, 5, 225—231.

Articol intrat în redacție la 17.X.1988.

Indicele de clasificare: 616.5-002.828-085 : 547.784.2

SUMMARY

I. Cojocaru, Marga Diaconescu, Lucreția Dulgheru — CONSIDERATIONS ON SOME IMIDAZOLES AND TRIAZOLES EMPLOYED IN THE TREATMENT OF DERMATOMYCOSES (I)

The paper continues a presentation of recent imidazole antifungal preparation for topical use (Isoconazole, Bifonazole, Thioconazole, Oxiconazole), of a preparation for oral use (Dodecilimidazole), and of certain triazoles with anti-fungal effects: Terconazole (for topical use), Itraconazole, and BAY N 7133 (for oral use). Some original studies, as well as a large number of publications report the particular efficiency of these preparations, and stress the fact that they are well tolerated during the therapy of skin and mucosal affections determined by dermatophytes, by *Candida*, by the agent of *pitiriasis versicolor*, and by some moulds. Isoconazole is noted as being more active in topical application against dermatophytes, while Bifonazole and Terconazole are very efficient for the treatment of mycoses determined by *Candida*. Tioconazole is very efficient in the treatment of mycoses of the skin folds and in onychomycoses. Itraconazole is an anti-fungal preparation for oral, topical and parenteral use, and it was demonstrated to be more efficient than ketoconazole. It is successfully used both for the treatment of skin and mucosal mycoses, and in visceral mycoses. Unique application of Isoconazole, Oxiconazole, Tioconazole are very efficient in the treatment of vaginitis determined by *Candida*.

РЕЗЮМЕ

И. Кожокару, Марга Диаконеску, Лукреция Дулгеру — СООБРАЖЕНИЯ ПО НЕКОТОРЫМ ИМИДАЗОЛАМИ И ТРИАЗОЛАМИ ПРИМЕНЯЕМЫХ В ЛЕЧЕНИИ ДЕРМАТОМИКОЗ /П/

Статья продолжает представление некоторых современных имидазольных антифунгов местного употребления /Исоконазол, Бифоназол, Тиоконазол, Фентиконазол, Оксиконазол/ одного устного употребления /Децилимидазол/ и некоторых триазолов антифунгического действия: Терконазол /местного употребления/, Итраконазол и ВАУ N 7133 /устного употребления/. Некоторые собственные исследования и многие упомянутые изучения выражают их особую эффективность и хорошее терпимость при лечении микотичных кожно-слизистых заболеваниях провоцированных дерматофит ми, *Кандида*, агентом питириазиса версиколорный, некоторыми плесневыми.

Среди антифунгов местного употребления особенно выделяется Исоконазол, более активный против дерматофитов, Бифоназол, Терконазол — очень активные при микоз ми провоцированные лев ми. Тиоконазол-эффективный в микозах складок и оникомикозов.

Итраконазол — антифунговый устного употребления, местного и парентерального, более эффективный чем кетоконазол и употребляется с успехом при кожно-слизистых микозах как и при висцеральных.

Очень полезными и удобными являются применения в единой дозе Исоконазола, Оксиконазола, Тиоконазола и кандидозичные вагиниты.

REFERAT

INTERFERONII ÎN ONCODERMATOLOGIE, L. Meunier, B. Guillot, Al 3-lea Simpozion Internațional de Euromedicină, Montpellier (Franța), noiembrie 1987

Interferonii (IFN) alcătuiesc un grup de substanțe proteice cu rol esențial în apărarea naturală a organismului prin acțiunile lor imunomodulatoare, antitumorale și antivirale. Există trei tipuri de IFN: alfa sau leucocitar, beta sau fibroblastic și gamma sau imun.

Actualmente cele două indicații universale recunoscute ale IFN sînt boala Kaposi sidatică și melanomul malign metastazat.

În boala Kaposi sidatică, posologia preferată sub raportul eficacitate/toleranță este de 18 mil. U/24 ore. Răspunsul este cu atât mai bun cu cît leziunile sînt cantonate strict la piele fără determinări ganglionare sau localizări viscerale, obținîndu-se în aceste situații remisiuni complete în 30% cazuri pe o durată de 9—18 luni. În cazul infecției prealabile sau conco-

mitente cu germenii oportuniști, eficiența acestei modalități terapeutice este mult diminuată.

În melanomul malign, indicația de elecție a tratamentului cu IFN este constituită de melanomul cu metastaze cutanate și/sau ganglionare, mai ales dacă este rezistent la chimioterapie. Posologia este de 10 mil. U/m² de trei ori pe săptămînă, durata tratamentului nefiind clar definită. Rezultatele terapiei cu IFN sînt comparabile cu cele ale administrării de dacarbazină (DTIC), cu remisiuni în 20—33% din cazuri.

Constituie o linie de cercetare actuală încercarea de a evalua eficiența IFN în stadii mai precoce ale melanomului și asocierea cu dacarbazina.

Eficiența terapiei cu IFN în limfoamele T cutanate este încă în curs de evaluare, primele rezultate fiind încurajatoare; o serie de grupe de cercetare au obținut răspunsuri complete în 10% cazuri, parțiale în 35% cazuri.

Dr. Smaranda Iosif

PROBLEME DE TERAPEUTICĂ

Protecția antisolară locală

R. Roelandts

Secția de Fotodermatologie, Spitalul Universitar din Leuven, Belgia

REZUMAT

Expunerea excesivă la soare poate avea efecte vătămătoare asupra pielii atât pe termen scurt (arsurile solare) cât și pe termen lung, după ani de zile (îmbătrânirea pielii și cancerul cutanat). Aceste efecte sînt în funcție de doză și de tipul de piele. Utilizarea fotoprotectoarelor locale poate reduce riscurile. Lumina solară poate de asemenea induce reacții anormale la cei predispusi — la subiecții fotosensibili — reacții a căror cauză este adesea necunoscută. În aceste cazuri, valoarea fotoprotectoarelor topice este în funcție de spectrul și de gradul sensibilizării la lumină. În alte cazuri, această sensibilizare este determinată de medicamente: aici, fotoprotectoarele cu spectru larg (fotoblocante totale) oferă o protecție adecvată.

*Lumina soarelui
Protecția contra radiațiilor*

1. PRINCIPIILE PROTECȚIEI ANTISOLARE LOCALE

Este o concepție greșită că produsele de plajă sînt creme de bronzare pentru că melanocitele nu sînt activate de către un produs de plajă ci numai de ultravioletele (UV) din radiațiile solare. Din contră, produsele de plajă își propun să protejeze pielea împotriva expunerii excesive la UV.

Principiul unui produs de plajă este acela al blocării pe cît este posibil a radiațiilor UV-B eritematogene (290—320 nm) ceea ce îngăduie trecerea radiațiilor UV-A (320—400 nm) și generează o anumită pigmentare. Protecția completă împotriva UV este mult mai dificil de obținut din considerente sociale pentru că duce la o diminuare apreciabilă a bronzării.

Astfel, majoritatea fotoprotectoarelor trebuie privite ca un fel de compromis între ceea ce este mai bun pentru piele și ceea ce este social admisibil. În afară de acestea, există de asemenea fotoprotectoare care filtrează toate UV spectrului (UV-B + UV-A). Acestea sînt fotoblocantele care sînt exact produsele importante pentru dermatologi.

Fiecare fotoprotector constă într-un vehicul și unul sau mai multe filtre pentru UV și cîteodată și din pudre. Atît vehiculul cît și filtrele și pudrele sînt importante în realizarea efectului fotoprotector. Toate foto-

protectoarele au filtre UV-B și majoritatea lor numai filtre UV-B. La un fotoblocant total, unul sau mai multe filtre UV-B sînt combinate cu un posibil filtru UV-A și cu pudre. Pentru un blocaj mai complet al ultravioletoarelor, filtrele UV-B și UV-A nu sînt suficiente și trebuie adăugate pudre (pigmenți opaci ca dioxidul de titanium și oxidul de zinc) în scopul reflectării UV-A.

Combinarea filtrelor UV care au un efect chimic (absorbție) cu pudrele care au un efect fizic (reflectare) conferă o protecție mai largă. Dezavantajul primar al fotoblocantelor totale constă în aceea că pudrele le fac mai puțin acceptabile din punct de vedere cosmetic. Este și mai dificil de a filtra *toată* lumina vizibilă cu un fotoprotector local pentru că un asemenea produs ar fi absolut inacceptabil cosmetic. De aceea, un fotoprotector local poate fi utilizat pentru a filtra numai ultravioletele ceea ce, în general, este suficient în practică.

Filtrele UV utilizate îndeobște în Europa sînt derivații de camfor, acidul para-aminobenzoic (PABA), benzofenonele, și, în special, cina-mații. De exemplu, 2-etil-hexil p-metoxicinamatul (Parasol[®] MCX) este utilizat în aproape jumătate din fotoprotectoarele comercial disponibile (Roelandts și colab., 1983).

În contrast cu Statele Unite, în Europa PABA este utilizat mult mai puțin ca filtru UV-B în fotoprotectoare, probabil datorită dezavantajelor sale cosmetice (produsul colorează îmbrăcămintea).

Ca filtre UV-A sînt utilizați derivații de dibenzoilmetan iar pudrele sînt în general dioxidul de titan și oxidul de zinc. Filtrele UV-A și pudrele nu sînt utilizate singure ci numai în combinație cu filtrele UV-B.

Cu cîțiva ani în urmă, am efectuat un studiu a ceea ce este comercial disponibil în Belgia, atît în farmacii cît și în altă parte (Roelandts și colab., 1983). Am conchis că numai 6% din toate fotoprotectoarele sînt fotoblocante.

2. ALEGEREA UNUI FOTOPROTECTOR

În alegerea unui fotoprotector, trebuie avuți în vedere mai mulți factori.

2.1. Mai înainte de toate, trebuie făcută o distincție între fotoprotectoarele clasice obișnuite și fotoblocante. Fotoprotectoarele obișnuite protejează o piele normală împotriva UV-B care ard. Toate fotoprotectoarele pe care le-am examinat (257 în total) conțineau filtre de UV științific valabile și puteau preveni astfel arsurile solare dacă erau utilizate adecvat (Roelandts și colab., 1983). Un fotoblocant este conceput pentru a proteja pielea foarte sensibilă care are nevoie atît de o protecție anti-UV-A cît și anti-UV-B. Dacă un produs asigură o reală protecție anti-UV-A, poate fi etichetat „écran total“ sau „fotoblocant“ și trebuie să conțină pudre. Așa cum s-a specificat deja, aproximativ 6% din fotoprotectoare în majoritatea țărilor europene sînt adevărate fotoblocante. Un fotoblocant poate asigura o protecție preventivă pentru cineva care trebuie să ia o medicație potențial fotosensibilizantă sau care suferă de una de formele idiopatice de fotosensibilizare. Un astfel de produs poate fi de asemenea util pentru a proteja anumite zone ale pielii în timpul fotochimioterapiei. Un fotoprotector obișnuit nu va fi suficient intrucît majoritatea fotosensibilizărilor sau formelor idiopatice de sensibilizare la lumină sînt determinate mai ales de UV-A.

Gradul în care un fotoblocant este capabil de a proteja un pacient sensibil la lumină este o altă chestiune. Aceasta depinde de spectrul de acțiune al fotoblocantului și de gradul de sensibilizare la lumină al pacientului.

2.2. Alt element care trebuie avut în vedere este *factorul de protecție* (SPF sau indicele PF). Indicele PF se calculează stabilind pe un grup, în general de 20 pînă la 24 de subiecți, cu cît este mai lungă durata de apariție a eritemului după expunerea la soare sau UV într-o serie de sectoare ale pielii pe care s-a aplicat produsul de testat comparativ cu o serie de sectoare neprotejate. PF este deci raportul între doza eritem minimă (MED) cu fotoprotector și doza eritem minimă fără fotoprotector. Din punct de vedere dermatologic cu cît este mai înalt indicele PF, cu atît este mai bine. În practică, cu toate acestea, situația este exact inversă. Prin urmare, indicele PF trebuie privit ca un fel de compromis. Se recomandă un PF 4 pentru piele normală pe cînd PF 8 sau peste este indicat pentru pielea foarte sensibilă. Un indice PF mai înalt se obține de către producător utilizînd o concentrație mărită a filtrelor UV sau combinînd mai multe filtre UV.

Ceea ce este important este că acești indicatori PF oferă numai o idee asupra gradului de protecție în zona UV-B dar nu ne spun nimic despre protecția anti-UV-A. Prin urmare, un indice PF foarte înalt nu înseamnă că produsul oferă protecție în gama UV-A. Astfel este cu siguranță inexact că un fotoprotector cu PF înalt oferă o protecție mai bună pentru un pacient sensibil la lumină (de exemplu, unul cu erupție polimorfă la lumină) comparativ cu un fotoprotector cu PF mic. Cum majoritatea fotodermatozelor au spectrul de acțiune în gama UV-A, indicele PF nu prezintă importanță pentru ele ci mai curînd prezența filtrelor UV-A și a pudrelor. Mai mult, valoarea PF trebuie să fie autorizată oficial pentru că metodele de determinare ale acestuia pot varia considerabil de la țară la țară și chiar de la o fabrică la alta în aceeași țară.

Întrucît PF al fotoprotectoarelor se referă numai la protecția anti-UV-B, noi nu știm în mod obișnuit nimic despre protecția oferită în gama UV-A. În scopul determinării PF în gama UV-A, am comparat, utilizînd diferite metode, șase fotoprotectoare comercial disponibile, în încercarea de a selecționa pe cel mai adecvat. Au fost comparate două metode clinice pe tegument uman (inhibarea bronzării induse de UV-A utilizînd o sursă UV-A de înaltă intensitate și inhibarea fototoxicității indusă de 8-MOP plus UV-A) cu o metodă pe animal (inhibarea la șoarecele tratat cu 8-MOP a producerii de celule alterate de expunere la UV-A) și cu două tehnici *in vitro* (soluție-diluție și spectrofotometria în tartină) (Roelandts și colab., 1989; Garzynski și colab., 1989).

Se poate conchide că toate cele 5 metode dau o noțiune cantitativă asupra protecției anti-UV-A, dar se pare că nu există o metodă standard întrucît PF-ul UV-A variază în funcție de tehnica utilizată și de durata determinării.

2.3. În sfîrșit, *vehiculul* este de asemenea important. În mod normal eficiența unui fotoprotector la care filtrul sau filtrele UV sînt utilizate în aceleași concentrații, va crește dacă vehiculul este schimbat: creme apă-în-uilei (W/O) în loc de ulei și loțiune alcoolică în loc de creme ulei-în-apă (O/W). Uleiurile obișnuiesc să fie un vehicul curent dar este dificil de a obține un PF înalt doar dacă aplicarea se face în

strat gros ceea ce este neplăcut. O formulă foarte bună este crema W/O pentru că baza este mai rezistentă la apă și astfel oferă o protecție mai bună la transpirația intensă sau după înnot.

3 UTILITATEA UNUI FOTOPROTECTOR LOCAL

3.1 *Prevenirea lezării acute a pielii de către UV*

Dacă aplicarea locală a unui fotoprotector poate preveni apariția eritemului indus de UV, aceasta nu implică în mod necesar și o protecție împotriva altor efecte ale expunerii la soare, posibil cu o citotoxicitate mai accentuată. O caracteristică tipică a arsurilor solare constă în formarea de keratinocite diskeratotice în epiderm sau „sunburn cells” care apar la 24 până la 48 de ore după expunerea la UV-B. „Sunburn cells” sînt, prezumtiv, celule avariate de expunerea la UV ca rezultat al eliberării de enzime lizomale (Johnson, 1968 ; Johnson și Daniels, 1969). O serie de autori au demonstrat că fotoprotectoarele pot preveni nu numai eritemul indus de UV dar de asemenea și formarea de „sunburn cells” în epiderm și că acest lucru este dependent de PF (Grove și Kaidbey, 1980).

O importantă țintă pentru avariile induse de UV este DNA. Aproximativ 3 până la 5 ore după expunerea la soare, există o descreștere netă a numărului de celule epidermice care sintetizează DNA. Experimentele pe animale arată că fotoprotectoarele pot de asemenea preveni inhibiția sintezei DNA-ului epidermic de către UV-B (Walter și De Quoy, 1980). Gradul de protecție împotriva efectelor citotoxice ar fi direct dependent de PF-ul fotoprotectoarelor.

Cu toate acestea, s-a arătat că anumite modificări metabolice în epiderm (de exemplu, o creștere a glucozo-6-fosfat dehidrogenazei) și îngroșarea stratului cornos pot surveni și după aplicarea fotoprotectoarelor locale cu expunere ulterioară la soare, chiar dacă nu se observă apariția unui eritem (Pears și Marks, 1983). Aceasta demonstrează că, chiar și fără apariția eritemului, modificări metabolice și ale kineticii celulare pot surveni în ariile apărute de fotoprotector. Un fotoprotector nu conferă deci o apărare completă împotriva tuturor consecințelor imediate ale expunerii excesive la UV. Acest fapt nu este, poate, suficient de bine cunoscut.

3.2. *Prevenirea cancerului cutanat*

Expunerea excesivă la soare poate de asemenea determina abateri de la normal pe termen lung atît în epiderm cît și în derm.

Stimularea cronică a keratinocitelor poate da naștere la proliferări displazice dezordonate cu formarea de keratoze actinice iar într-un stadiu mai tardiv, posibil și la epiteliome bazo- și spinocelulare. Experimentele pe animale au arătat că în primul rînd UV-B sînt oncogenice. În condiții experimentale, formarea tumorilor induse de UV-B poate fi prevenită prin aplicarea regulată a unui fotoprotector local (cu o jumătate de oră pînă la o oră înaintea iradierii cu UV) (Kligman și colab., 1980). S-au făcut încercări de a cuantifica acest fenomen în raport cu PF. Aplicarea locală a unui derivat de PABA (cu $PF = 2$) poate reduce numărul șoarecilor glabri care dezvoltă tumori după expunerea cronică la lămpile de ultraviolete,

pe cînd combinația între un derivat de PABA și o benzofenonă (cu $PF = 15$) previne în mod radical formarea tumorilor (Kligman și colab., 1980)

Pentru creșterea tumorală, nu trebuie să existe numai modificări histologice induse de UV-B în epiderm ci și statusul imunologic al organismului joacă un rol important. Atunci cînd tumori induse la șoareci de UV sînt implantate la șoarecele normal, ele suferă un proces de respingere. Dacă aceste tumori sînt transplantate la șoarecele în prealabil iradiat cu UV-B, ele nu mai sînt respinse ci continuă să se dezvoltă pentru că UV-B determină o imunosupresie la acești șoareci. Doza de UV necesară pentru a induce acest efect permisiv este de zece ori mai mică decît aceea necesară pentru a induce o tumoare. Inducerea acestei imunosupresii nu poate fi prevenită prin aplicarea locală a unui fotoprotector. Animalele de experiență tratate cu fotoprotectoare locale și iradiate cu UV-B par să fie la fel de permissive pentru tumori ca și animalele de control iradiate cu UV-B și neprotejate de un fotoprotector (Gurish și colab., 1981). Se poate conchide din cele de mai sus că și animalele la care fotoprotecția este evidentă histologic pot fi susceptibile la tumori. O explicație posibilă ar fi că UV neabsorbite de fotoprotectoare sînt încă în cantitate suficientă pentru a induce imunosupresia.

3.3. Prevenirea procesului de îmbătrînire a pieii

O cantitate importantă de UV pătrund mai profund, dincolo de epiderm și pot afecta fibrele de collagen din derm. Aceasta se traduce clinic în primul rînd, prin elastoza senilă. În raport cu gradul în care dermul este expus la UV, pielea devine mai puțin suplă și elastică, făcînd mai ușoară dezvoltarea unor riduri adînci. În mod obișnuit, aceste alterări sînt ireversibile. Experiențele pe animale au arătat că un bun fotoprotector local poate preveni degenerarea collagenului (Kligman și colab., 1982). De asemenea, în acest caz, efectul depinde de PF utilizat. Aceasta demonstrează că fotoprotectoarele locale pot preveni alterarea țesutului conjunctiv, cel puțin în condiții experimentale. Cu condiția ca avariile determinate de UV să nu fie prea vechi, utilizarea fotoprotectoarelor locale poate în anumite locuri repara pielea alterată anterior, în pofida unor noi expuneri la UV.

4. DISCUȚII

Fotoprotectoarele locale pot preveni în mod eficient arsurile solare, eficiența lor fiind direct proporțională cu PF . În cazul unei expuneri la soare lungă și intensă, este recomandabilă aplicarea fotoprotectoarelor din două în două ore. Trebuie să se țină de asemenea seama că majoritatea fotoprotectoarelor posedă o rezistență redusă la apă, astfel că efectul protector poate să dispară în mare măsură după înot după care reaplicarea devine necesară.

Gradul în care un fotoprotector local poate micșora riscul cancerului cutanat la vîrste mai înaintate constituie o altă chestiune. Oricît de eficient este prevenită apariția eritemului la UV, anumite efecte citotoxice vor surveni în orice caz. Experiențele pe animale au arătat că modificările celulare epidermice (efectul de inițiere al formării tumorale) pot fi mai ușor prevenite de fotoprotectoare decît imunosupresia care

determină susceptibilitatea la tumori (efectul promotor al formării tumorale).

Dacă fotoprotectoarele pot oferi o protecție împotriva apariției cancerului cutanat, această protecție este, prezumtiv, numai parțială și cu condiția utilizării lor zilnice.

Posibilitatea de a limita procesul de îmbătrânire a pielii pare să fie mai interesantă. În acest caz, de asemenea, studiile clinice pe grupe populaționale sînt dificil de întreprins pentru că perioadele de latență cuprind, în general, decade. Rezultatele experimentelor pe animale sînt, cu toate acestea, încurajatoare. Dificultatea majoră în practică rezidă în faptul că produsele trebuie utilizate zilnic pe parcursul mai multor ani. Anumite firme de cosmetică încearcă să depășească această dificultate adăugînd filtre de UV la cremele de zi dar în acest caz este necesară acoperirea unui spectru larg — UV-B și UV-A. Cu toate acestea, pentru populația msculină, această modalitate profilactică este utopică.

În cazurile de sensibilizare la lumină, fotoprotectoarele pot fi de asemenea utile. Totul depinde de spectrul și de doza-prag a fotosensibilizării. Ambele pot fi determinate prin fototeste cu o lampă de xenon și cu un monocromator, dar acestea constituie un examen de specialitate.

Întrucît UV-A sînt implicate în majoritatea formelor de fotosensibilizare, vor fi utilizate fotoblocante totale. Este de dorit ca indicele PF pentru UV-A să fie menționat pe eticheta produsului pentru că pînă în prezent nu avem o noțiune exactă asupra eficienței cu care UV-A este filtrată de diversele produse. Aceasta pare însă să fie foarte dificil de realizat pentru că PF pentru UV-A variază în raport cu metoda de evaluare și cu durata determinării (Roelandts și colab., 1989).

Dacă un fotoblocant total nu oferă o protecție suficientă pentru fotodermatoze, aceasta înseamnă că produsul nu este aplicat destul de des, că spectrul fotosensibilizării este mai întins decît spectrul de acțiune al fotoblocantului sau că doza-prag de apariție a fotodermatozei este prea joasă. În acest caz produsul va oferi un anumit grad de protecție dar în practică se va dovedi neadecvat.

Într-adevăr, există limite pentru fotoprotecția locală. Teoretic, spectrul poate fi lărgit și indicele PF pentru UV-A poate fi ridicat prin adăugarea mai multor pudre, dar atunci fotoprotectorul nu va mai fi utilizabil din motive cosmetice. Pentru astfel de pacienți-problemă trebuie întreprinsă protecția antiactinică orală cu antimalarice sau cu beta-caroten, în raport cu fotodermatoza, sau desensibilizarea cu UV (fototerapia sau PUVA-terapia).

BIBLIOGRAFIE

1. GARMYN M., SOHRAPVAND N., ROELANDTS R. — Sunscreen modification of SBC: production in 8-MOP treated mouse epidermis: a test of UVA screening efficacy, *J. Invest. Dermatol.* (sub tipar).
2. GROVE G. L., KALDBEY K. H. — Sunscreens prevent sunburn cell formation in human skin, *J. Invest. Dermatol.*, 1980, 75, 363—364.
3. GURISH M. F., ROBERTS L. K., KRUEGER G. G., DAYNES R. A. — The effect of various sunscreen agents on skin damage and the induction of tumor susceptibility in mice subjected to ultraviolet irradiation, *J. Invest. Dermatol.*, 1981, 76, 246—251.
4. JOHNSON B. E. — Ultraviolet radiation and lysosomes in skin, *Nature*, 1968, 219, 1 258—1 259.

5. JOHNSON B. E., DANIELS F. — Lysosomes and the reactions of skin to ultraviolet radiation, *J. Invest. Dermatol.*, 1969, 53, 85—94.
6. KLIGMAN L. H., AKIN F. J., KLIGMAN A. M. — Sunscreens prevent ultraviolet photocarcinogenesis, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1980, 3, 30—35.
7. KLIGMAN L. H., AKIN F. J., KLIGMAN A. M. — Prevention of ultraviolet damage to the dermis of hairless mice by sunscreens, *J. Invest. Dermatol.*, 1982, 78, 181—189.
8. KLIGMAN L. H., AKIN F. J., KLIGMAN A. M. — Sunscreens promote repair of ultraviolet radiation-induced dermal damage, *J. Invest. Dermatol.*, 1983, 81, 89—102.
9. PEARSE A. D., MARKS R. — Response of human skin to ultraviolet radiation: Dissociation of erythema and metabolic changes following sunscreen protection, *J. Invest. Dermatol.*, 1983, 80, 191—194.
10. ROELANDTS R., SHRABVAND N., GARMYN M. — Evaluating the UVA protection of sunscreens, *J. Am. Acad. Dermatol.* (sub tipar).
11. ROELANDTS R., VANHEE J., BONAMIE A. și colab. — A survey of ultraviolet absorbers in commercially available sun products, *Int. J. Dermatol.*, 1983, 22, 247—255.
12. WALTER J. F., DE QUOY P. R. — The hairless mouse as a model for evaluating sunscreens, *Arch. Dermatol.*, 1980, 116, 419—421.

Articol intrat în redacție la 17.I.1989.

Indicele de clasificare: 613.165.2

SUMMARY

R. Roelandts — LOCAL ANTISOLAR PROTECTION

Excessive exposure to sunlight may have deleterious effects on the skin, both when it is of short duration (sunburn), and over long periods of time (premature aging of the skin, skin cancers). These effects are dependent on the dose of sunlight, and the type of the skin. The use of local sunscreens may reduce these effects. Sunlight can also induce abnormal reactions in the skin of sun-sensitive subjects, a reaction the source of which is often ignored. In such cases the value of topical photo-protective agents depends on the range of the spectrum, and the degree of sensitization to light. In other cases the sensitization is determined by certain drugs and wide-range photo-protective agents (with total photo-blocking effects) provide an adequate protection.

РЕЗЮМЕ

Р. Роеландтс — МЕСТНАЯ АНТИСОЛНЕЧНАЯ ЗАЩИТА

Чрезмерное экспонирование к солнцу может иметь вредные эффекты на кожу на краткое время /солнечный ожог/ и на долгое время, после годами /старение кожи и кожный канцер/. Эти эффекты зависят от дозы и вида кожи. Применение фотозащитников снижает риск. Солнечный свет приводит к аномальными реакциями — к субъектам фоточувствительные — реакции с незнакомой причиной. В этих случаях, значение топичных фотозащитников зависит от спектра и степени чувствительности к свету. В других случаях, эта чувствительность определена лекарствами: здесь, фотозащитники широкого спектра (общие фотоблокирующие) обеспечивают необходимую защиту.

REFERAT

NEVUL LUI SPITZ, R. Andrade, Al
3-lea Simpozion Internațional de
Euromedicină, Montpellier (Franța),
noiembrie 1987

Cunoscut înainte sub denumirea de melanom juvenil, nevil lui Spitz a fost clasat la ora actuală definitiv printre leziunile benigne, constituind un perfect exemplu de pseudocancer.

Incidența N. S. este crescută la copilul prepuber deși apariția lui a putut fi observată până în al 7-lea deceniu de viață. Apare prevalent la rasa albă. Frecvența sa în raport cu nevii melanocitari oscilează în raport cu diversele statistici între 1 și 8%.

Clinică. Sediul electiv este fața, putându-se însă observa și pe trunchi și membre. Sediul pe mucoase nu este acceptat. Aspectul obișnuit este acela al unei neoformații până la 3 cm în diametru, rotund-ovalară, cu suprafața netedă sau ușor scuamoasă, nicioodată piloasă, culoare roșie-brună, consistență elastică sau moderat fermă. Varietățile clinice sînt reprezentate de formele: verucoasă, polipoidă, pigmentară (cu nuanțe de la brun la negru), angiomatoasă, piloasă; în sfîrșit, de nevii multipli și acumițați pe un placard eritematos sau pigmentar.

Evoluția spontană a N. S. este puțin cunoscută, fiind posibilă dispariția lui

la pubertate. Recidivele se datorează unei excizii incomplete. Se pare că, pînă la ora actuală, nu a fost comunicat în literatură nici un caz de N. S. tipic, bine argumentat clinic și histologic, care să se transforme în melanom malign mai ales la copil.

Tabloul histopatologic este acela al unei leziuni melanocitare nevice atipice, fiind dominat de prezența la joncțiunea dermo-epidermică și în dermul superficial a unor celule nevice fusiforme sau epiteliode cu nuclee mari, unii globuloși și hiperchromatici; acestea sînt intricate cu celule nevice gigante și multinucleate. În mod obișnuit există foarte puțin pigment melanic. Se observă prezența mitozelor și a unui infiltrat inflamator cronic, precum și a unei reacții pseudoepiteliomatoase epidermice. Acest contrast între evoluția clinică benignă și tabloul histopatologic atipic este un element important de susținere a autonomiei N. S. ca entitate anatomoclinică bine conturată.

Histogenetic, studiile de microscopie optică, electronică, histochimie, electrometrie și histoimunologie dovedesc o înrudire strînsă a N. S. cu nevii melanocitari.

Tratamentul de elecție constă în excizia chirurgicală conservatoare ca pentru orice tumoretă benignă.

Dr. Smaranda Iosif

Stimularea nervoasă transcutană, metodă de tratament rapid în ulcerele de gambă

R. Orăsan, N. Maier

Clinica Dermatologică (șeful clinicii : dr. N. Maier),
I. M. F. Cluj-Napoca

REZUMAT

Stimularea nervoasă transcutană (SNT) cu frecvență joasă produce o îmbunătățire a microcirculației printr-o vasodilatație marcată și prelungită în ulcerele de gambă cu insuficiență vasculară periferică de diverse etiologii. Autorii ocupându-se de experimentarea metodei în ulcerele de gambă încearcă să elucideze mecanismele implicate în răspunsul vasodilatator la SNT.

Ulcer al gambei
Tratament
Stimulare

Din 1986, în Clinica Dermatologică Cluj-Napoca, STN a fost introdusă ca metodă de tratament în ulcerele de gambă evidențiind un răspuns terapeutic impresionant mai ales în ulcerele ce s-au dovedit rezistente la alte terapii.

MATERIAL ȘI METODĂ

În Clinica Dermatologică Cluj-Napoca, 32 de pacienți au fost stimulați cu un electrostimulator ST₂ gamma ce produce un curent rectangular de 0,2 ms, timp de 30 min, cu o frecvență joasă de 2,5 Hz. Impulsurile erau constituite din trenuri de cinci impulsuri cu o frecvență internă de 100 c/s. Intensitatea stimulilor a fost crescută lent până la 10–30 mA, când s-a obținut contracția locală a mușchilor adiacenți fără durere (fig. 1). Aceasta corespunde la intensități de 2–4 ori mai mari decât pragul de percepție al pielii. S-au încercat mai multe poziții ale electrozilor, dar răspunsurile cele mai bune au fost obținute când ulcerul era încadrat între cei doi electrozi, cel pozitiv situat întotdeauna superior. Pentru că există o relație liniară între temperatura de la suprafața pielii și debitul de sânge, modificările de temperatură ale pielii reflectă aproximativ modificările corespunzătoare vasodilatației cutanate. Temperatura pielii a fost măsurată înainte, în timpul și după stimulare cu un termometru cutanat de tip Termistor.

Tot pentru obiectivarea vasodilatației induse de STN s-a măsurat și presiunea parțială a O_2 cu ajutorul unui oximonitor TS construit la ICSITE Cluj-Napoca, cu traductorul de tip Clark.

S-a înregistrat și debitul cutanat cu ajutorul unui traductor bazat pe principiul clearance-ului termic, de tip capsulă, cu distanța între

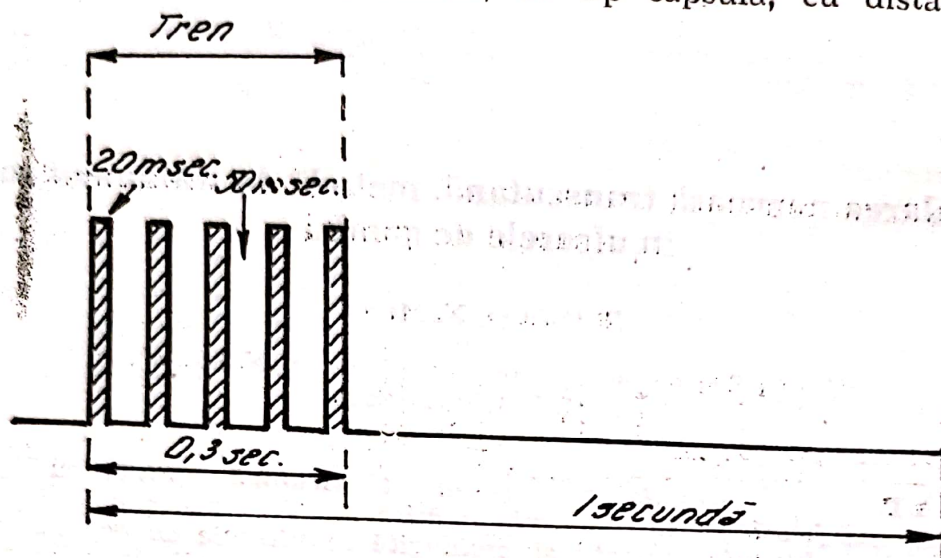


Fig. 1 — Trenurile de impulsuri.

punctul cald și rece de 0,6 cm legat la un înregistrator. Capsula traductorului a fost plasată în același loc la pacienți și anume în treimea inferioară a gâmbului ulcerate, pe fața anterioară.

Aria ulcerelor a fost măsurată prin decuparea ei pe o hîrtie transparentă apoi pe o hîrtie milimetrică.

Au fost selecționați pentru acest studiu 32 de pacienți cu ulcere cronice de gambă, majoritatea rezistenți luni sau ani la alte tratamente epitelizante. Vîrsta medie a pacienților a fost de 52,3 ani între 19 și 77 de ani; 22 de bărbați și 10 femei. Toți pacienții au fost spitalizați și pe cît posibil pe perioada tratamentului cu STN orice alt tratament sistemic sau local a fost sistat.

REZULTATE

La 23 de pacienți (71,8%) s-a obținut vindecarea totală a ulcerelor într-o perioadă de timp relativ scurtă de 8 zile — 6 săptămîni (fig. 2, 3).

La 6 pacienți (18,7%) s-a obținut o reducere considerabilă a ulceratiilor (fig. 4), iar la 3 pacienți (9,5%) ameliorarea a fost aproape nesemnificativă (fig. 5).

Prima cauză a vindecării rapide a ulcerelor este microcirculația îmbunătățită ce a fost evidențiată prin creșterea temperaturii pielii, a presiunii parțiale a oxigenului în piele ($t_{cp} O_2$) și a debitului sanguin cutanat după SNT.

Înregistrarea temperaturii pielii (fig. 6) a evidențiat o scădere ușoară a acesteia în timpul și după stimulare, urmată la o oră după terminarea stimulării de o creștere a acesteia de la 33,5—34°C pînă la 35,4—36,9°C. Durata răspunsului crescut a fost de 4—6 ore sau chiar mai mult. La pacientul 9 răspunsul a fost paradoxal, cu o creștere la stimulare a temperaturii pielii, urmată de o scădere a acesteia la 2 ore de la întreruperea stimulării.

Presiunea parțială a oxigenului în sânge măsurată transcutanat cu ajutorul oximonitorului a arătat o creștere a acesteia la sfârșitul stimulării (fig. 7) la pacientul 10, de cca 4 ori iar la pacientul 23 de 3,5 ori. La pacientul 9 tcpO_2 de valoare ridicată a scăzut atât în timpul stimulării cât și în minutele următoare.

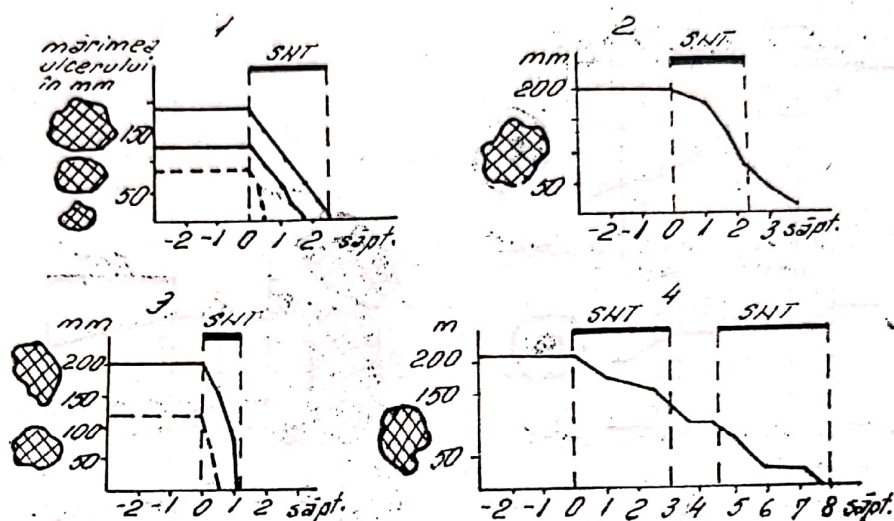


Fig. 2 — Schema epitelizării ulcerelor de gambă la bolnavii 1—4.

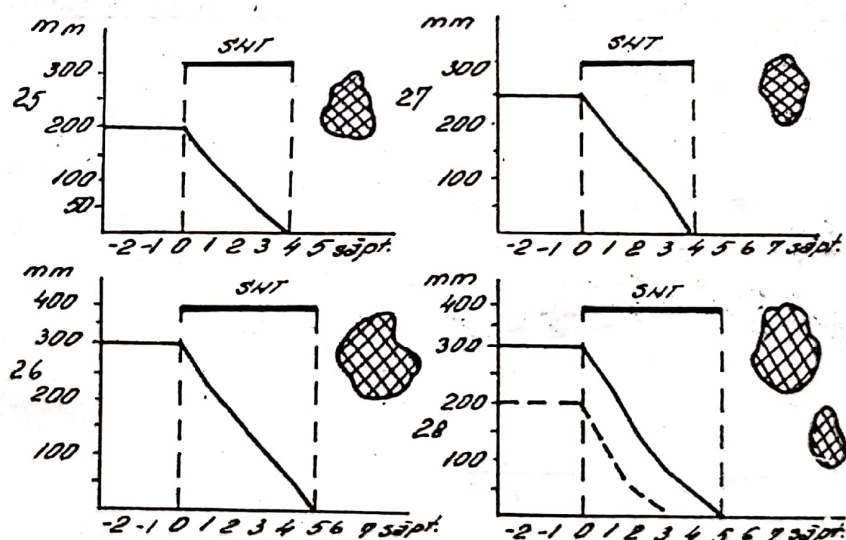


Fig. 3 — Schema epitelizării ulcerelor de gambă la bolnavii 25—28.

Înregistrarea debitului sanguin cutanat a indicat la pacientul 1 (fig. 8) o scădere ușoară în timpul stimulării cu menținerea la valori scăzute încă 55 min. de la oprirea stimulării, urmate de o creștere semnificativă a debitului cu un vîrf ce depășea de două ori nivelele prestimulării și de trei ori nivelele poststimulare. La pacientul 12 (fig. 9) scăderea debitului după stimulare a fost mai marcată de aproximativ 2 ori, dar după 40 min s-a obținut o creștere a lui de două ori.

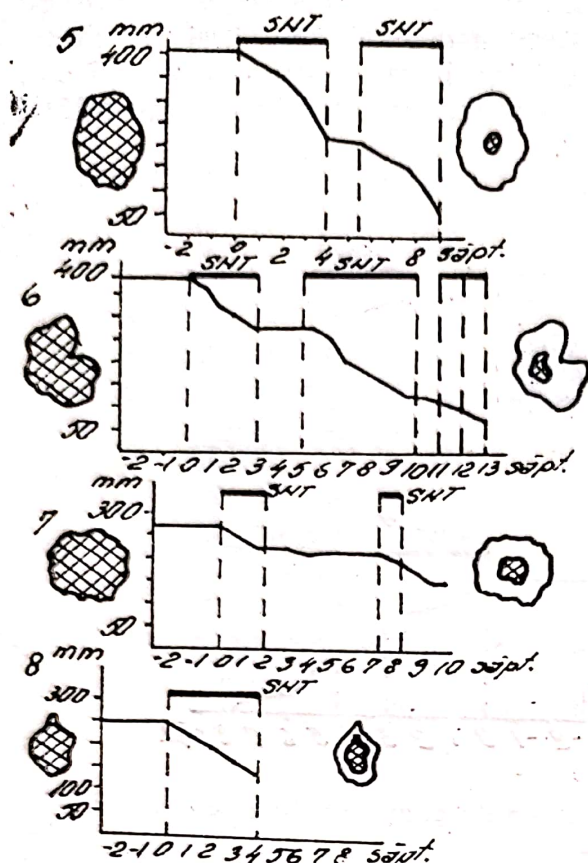


Fig. 4 — Schema epitelizării ulcerelor de gambă la bolnavii 5—8.

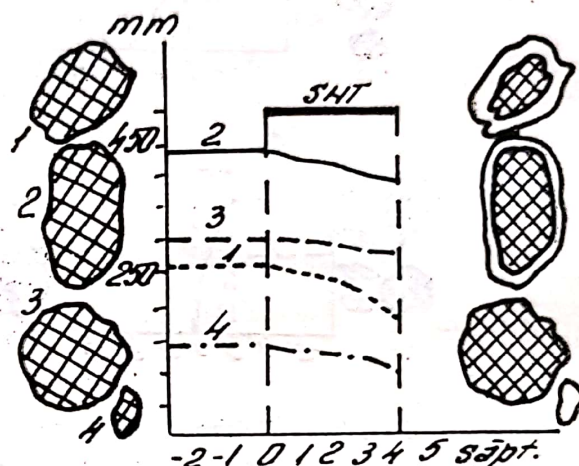


Fig. 5 — Schema epitelizării ulcerelor de gambă la bolnavul 9.

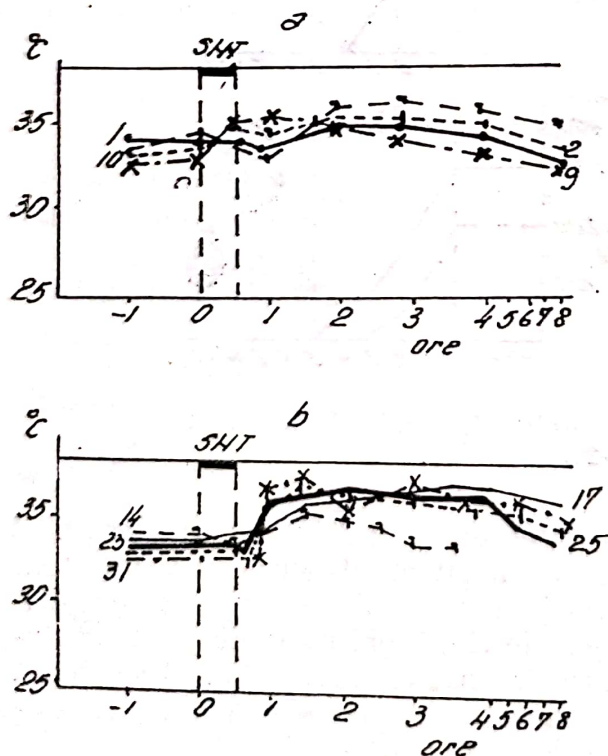


Fig. 6 — Înregistrarea temperaturii cutanate înainte și după stimularea nervoasă transcutanată.

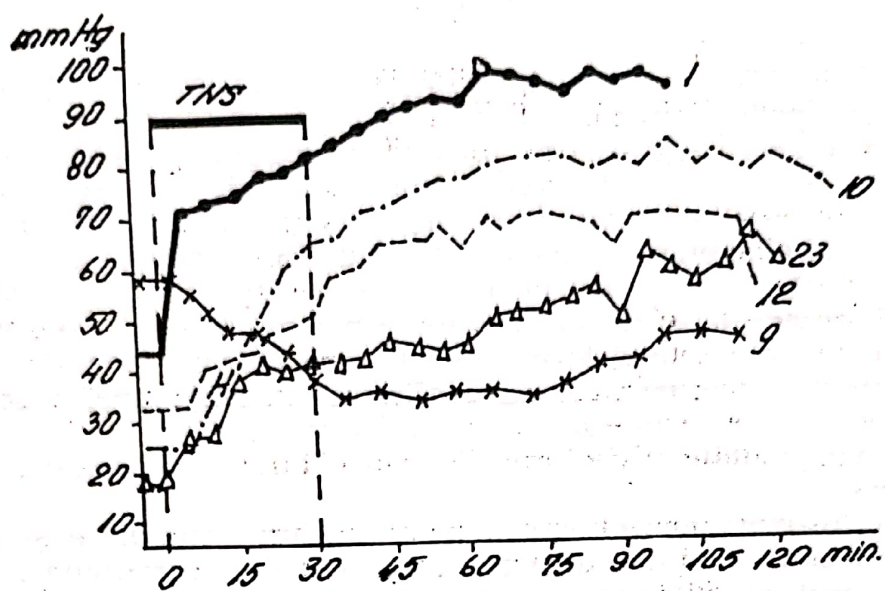


Fig. 7 — Presiunea parțială a oxigenului măsurată transcutan cu ajutorul oximonitorului la pacienții 1, 9, 10, 12, 23.

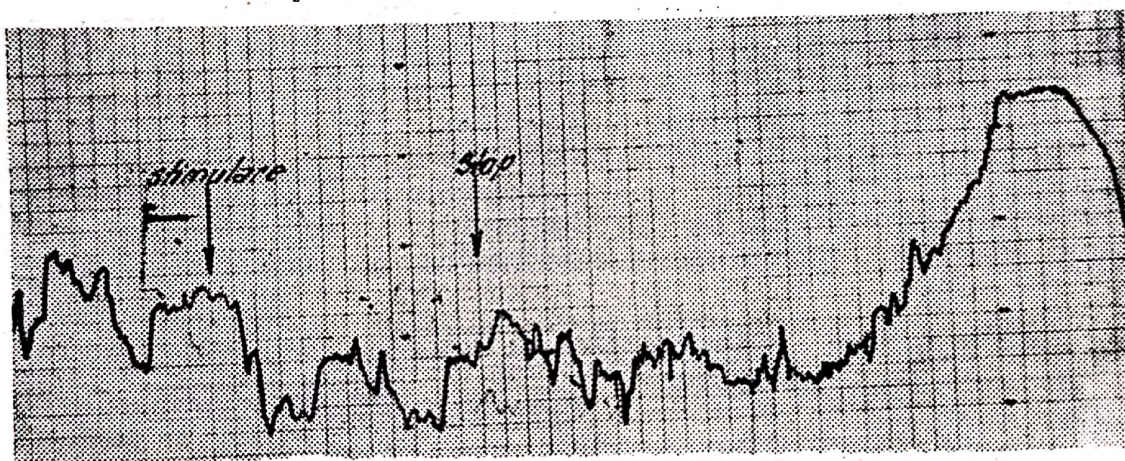


Fig. 8 — Debitul sanguin cutanat înregistrat la pacientul 1.

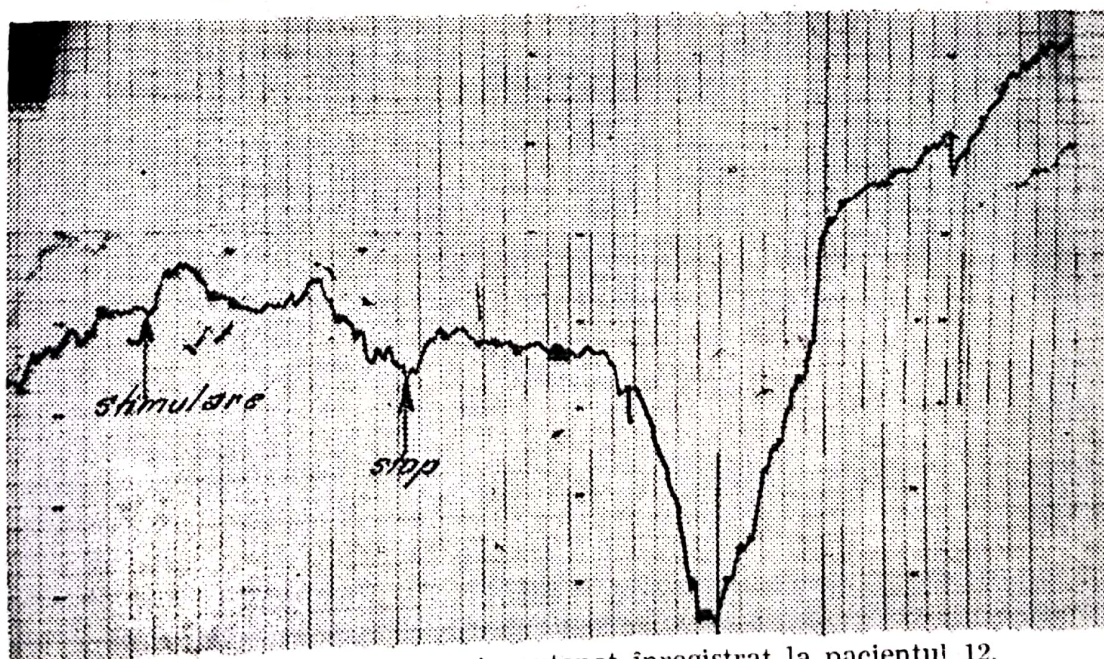


Fig. 9 — Debitul sanguin cutanat înregistrat la pacientul 12.

Kaada în 1982 a arătat că temperatura pielii la pacienții cu boală Raynaud sau polineuropatia diabetică poate fi readusă aproape normal pentru o perioadă de 4—6 ore, sau chiar mai mult, după o stimulare nervoasă transcutană, cu frecvență joasă. Arterele terminale ale pielii (arteriole, venule și shunturi arteriovenoase) sunt dotate numai cu fibre simpatiche. Vasodilatația cutanată indusă de SNT poate fi cauzată de scăderea fondului vasoconstrictor, prin eliberare scăzută de noradrenalină pentru alfa-receptorii celulelor musculare netede, datorită unei vasodilatații active umorale sau datorită ambelor mecanisme. În ultimele două decenii studiile experimentale au confirmat existența unei vasodilatații active simpatiche ce evoluează în două faze:

— o vasodilatație tranzitorie de scurtă durată, ce poate fi blocată de atropină;

— un răspuns noncolinergic, menținut prin stimulare și pe care Beck și colaboratorii l-au denumit „vasodilatație întreținută”.

Răspunsul vasodilatator susținut ce seamănă cu vasodilatația indusă prin SNT poate fi demonstrat numai pe piele și a fost descoperit în urma depleției adrenergice cu rezerpină sau guanetidină. Acest răspuns se produce prin eliberarea unei substanțe vasodilatatoare din nervi ce sînt anatomic diferiți de nervii adrenergici și depășește în intensitate vasodilatația adrenergică sau prin simpatectomie. Este dificil totuși să se efectueze experimente pe animale cu depleție adrenergică clinică completă. Încercări de a identifica mediatorul său clinic au sugerat compuși histaminergici, dopaminergici, beta 2-adrenergici, colinergici, prostaglandine, kinine plasmatice și mediatorul neidentificat al vasodilatației cutanate VIP (fig. 10).

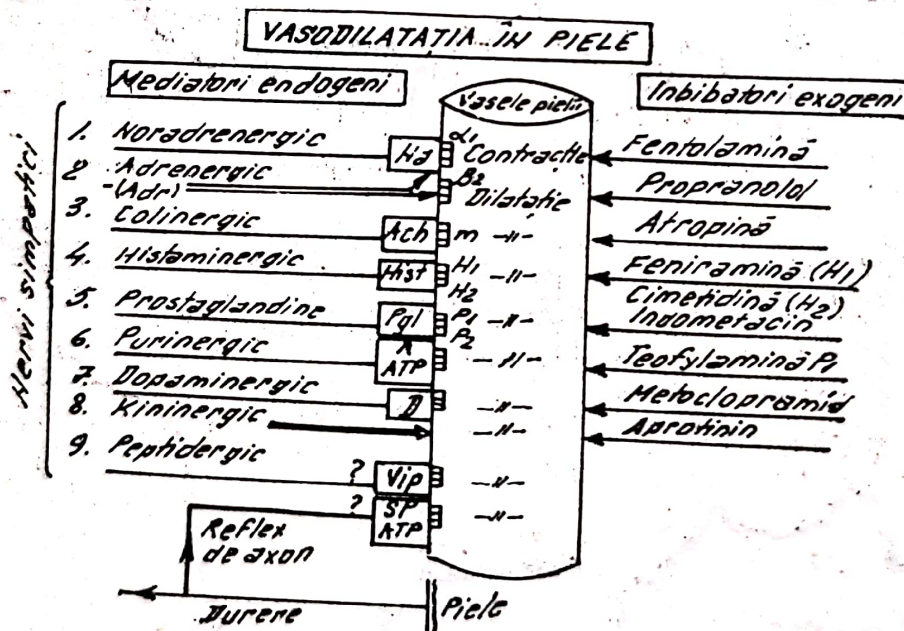


Fig. 10 — Mediatorii endogeni și exogeni responsabili de vasoconstricția și vasodilatația din piele.

Nu se cunoaște semnificația fiziologică a răspunsului vasodilatator susținut după SNT. Deoarece sistemul poate fi aparent stimulat pe lungi perioade de timp, rolul său posibil poate fi încă discutat.

CONCLUZII

1. Efectele favorabile ale SNT în vindecarea ulcerărilor par să se datoreze activării unor reflexe normale, fiziologice, vasodilatatorii ce realizează o perfuzie sanguină mai bună în zona ulcerată.

2. Metoda este simplă, se poate administra ambulator și are un preț de cost extrem de redus, spre deosebire de celelalte tratamente epitelizante clasice.

3. Metoda nu solicită scoaterea din producție a pacienților care își pot efectua tratamentul și după orele de program.

4. Metoda degrevează clinicile dermatologice de aproximativ o treime din internările anuale și reduce numărul pensionărilor temporare

BIBLIOGRAFIE

1. ABRAM S. E. — Increased sympathetic tone associated with transcutaneous electrical stimulation, *Anesthesiology*, 1976, 45, 575—577.
2. ABRAM S. E., ASIDDAV C. B., REYNOLDS A. C. — Increased skin temperature during transcutaneous electrical stimulation. *Anesth. Analg.*, 1980, 59, 22—25.
3. ANNING S. T. — The cause and treatment of leg ulcers, *Lancet*, 1952, 2, 789.
4. BALLARD D. R., ABBOUND F. M., MAYER H. E. — Release of a humoral vasodilator substance during neurogenic vasodilation, *Am. J. Physiol.*, 1979, 219, 1451—1457.
5. BECK L. — Histamine as the potential mediator of active reflex dilatation, *Fed. Proc.*, 1965, 24, 1298—1310.
6. BECK L., POLLARD A. A., KAYAALP S. O., WEINER L. M. — Sustained dilatation elicited by sympathetic nerve stimulation, *Fed. Proc.* 1966, 25, 1596—1606.
7. BURNSTOCK G. — Purinergic nerves, *Pharmacol. Rev.*, 1972, 24, 509—581.
8. DAUGHERTY R. M. Jr., SCOTT J. B., EMERSON T. E. Jr., HADDY F. J. — Comparison of i.v. and i.s. infusion of vasoactive agents on dog forelimb blood flow, *Am. J. Physiol.*, 1968, 214, 611—619.
9. EBERSOLD M. J., LAWS E. R. Jr., ALBERS J. W. — Measurement of automatic function before, during and after transcutaneous stimulation in patients with chronic pain and in control subjects, *Mayo Clin. Proc.*, 1977, 52, 228—232.
10. GREENFIELD A. D. M. — The circulation through the skin, Hamilton W. P., Dow P. (red.), p. 1325—1351, *Am. Physiol. Soc.*, Washington D. C., 1970.
11. KAADA B. — Neurophysiological mechanisms of pain suppression and cutaneous vasodilatation induced by transcutaneous nerve stimulation (TNS) and acupuncture. A review p. 64—95, in: *Legevitenskap eg livsvisdom Festschrift to Tollak B. Sirnes, A 60-a aniversare, 17 octombrie 1982*, University Press. Bergen, Norvegia, 1982.
12. KAADA B. — Vasodilatation induced by transcutaneous nerve stimulation in peripheral ischemia (Raynaud's phenomenon and diabetic polyneuropathy), *Eur. Heart J.*, 1982, 3, 303—314.
13. KAADA B., OLSEN E., EIELSEN O. — Increase in plasma vasoactive intestinal polypeptides (VIP) by transcutaneous nerve stimulation in normal subjects and Raynaud's disease (in preparation).
14. ORASAN R., PAVELAN D., VLASIE M. — Vindecarea rapidă a ulcerelor de gambă prin stimulare nervoasă transcutană, *Lucrare comunicată la U.S.S.M., Dermatologie, Cluj-Napoca, 8.IV.1987.*



15. PAVELEAN D., ORĂȘAN R. — Circulația cutanată stimulată prin SNT în boala și sindromul Raynaud. Lucrare comunicată la a 34-a Sesiune Șt. Cerc. Șt. Studentești, I. M. F. Cluj-Napoca, 29.IV.1988.
16. SHEALY C. M., MAURER D. — Transcutaneous nerve stimulation for control of pain, Surg. Neurol., 1974, 2, 45—47.

Articol intrat în redacție la 14.XII.1988.

Indicele de clasificare : 616.584—002.44—08 : 616.8—085.841

SUMMARY

R. Orășan, N. Maier — TRANSCUTANEOUS NERVOUS STIMULATION, A RAPID METHOD OF THERAPY IN ULCERATIONS OF THE LEG

Transcutaneous nervous stimulation with low-frequency currents improves microcirculation by marked vaso-dilatation for prolonged time in leg ulcers due to peripheral vascular failure of various etiologies. The authors have been preoccupied with the application of this method in leg ulcers and attempt to elucidate the mechanisms involved in the vasodilating response to transcutaneous nervous stimulation.

РЕЗЮМЕ

Р. Орэшан, Н. Маиер — ТРАНСКОЖНОЕ НЕРВНОЕ СТИМУЛИРОВАНИЕ МЕТОД БЫСТРОГО ЛЕЧЕНИЯ ГОЛЕННЫХ ЯЗВАХ

Транскожное нервное стимулирование /СНТ/ низкой частоты приводит к улучшению микроциркуляции благодаря выразительной и длительной сосудисторасширению в голенных язвах с периферичной сосудистой недостаточностью различной этиологии. Авторы занимаясь экспериментированием метода в голенных язвах желают пояснить механизмы включенные в сосудисторасширительном ответе при СНТ.

Particularități clinico-topografice, histologice și terapeutic-evolutive în melanoza Dubreuilh

I. Nedelcu

Secția de Dermatologie (șeful secției : dr. doc. Șt. Antonescu),
Spitalul Militar Central,
București

REZUMAT

Sînt discutate particularitățile a 5 cazuri de melanoze Dubreuilh : 1 caz la călcîi la un bărbat de 38 de ani, cu evoluție rapidă spre malignizare, cu metastaze precoce locoregionale ; 1 caz la plantă cu evoluție de peste 15 ani, la o femeie de 68 de ani, la care, după electroexcizia melanomului și grefarea cu grefe în pastilă, s-a constatat apariția unui halou de 2 cm de depigmentare a melanozei în jurul zonei grefate ; 1 caz cu localizare la pavilionul auricular la o femeie de 42 de ani, vindecat după electrocoagulare ; 1 caz localizat pe umărul stîng vindecat după excizia chirurgicală și 1 caz pe semimucoasa și mucoasa buzei superioare vindecat după excizia chirurgicală și la care examenul histologic a identificat proliferarea celulelor cuboidale nevice dar și a celor fusiforme dendritice de tip melanocit adult.

Melanoză Evoluție

Afecțiunea a fost semnalată din 1890 de Hutchison sub eticheta de „pistrui senili“, care dorea să sugereze sediul leziunii, vîrsta înaintată a subiecților la care apare boala și caracterul evolutiv benign al acesteia. În 1894, Dubreuilh a individualizat suferința sub denumirea de „lentigo malign al bătrînilor“, care reliefa faptul că este vorba de o manifestare cutanată care semnifică ceva mai mult decît un simplu pistrui, întrucît poate avea evoluție gravă. Suferința era în continuare etichetată drept apanajul vîrstei înaintate. Caracterul de gravitate al leziunii este mai net conturat în 1912 cînd Dubreuilh a schimbat denumirea din „lentigo malign al bătrînilor“ în „melanoză circumscrisă precanceroasă“, terminologie care sublinia dispariția dependenței de vîrsta pacienților, aspectul clinic caracteristic dominat de hiperpigmentare, difuziunea limitată la un anumit teritoriu cutanat care poate fi și altul decît cel facial și caracterul evolutiv grav inclus de încadrarea printre leziunile precanceroase. Treptat în limbajul curent la dermatologilor practicieni s-a impus terminologia de „melanoză Dubreuilh“. Aceasta este o afecțiune specifică subiectului adult, dar mai ales vîrstnicului între 60 și 70 de ani (2, 4) și se caracterizează clinic prin aspectul policrom-hiperpigmentar

în care zone de culoare brun închis sau neagră alternează cu zone mai clare și cu zone roșietice sau albastrii. Suprafața plăcii pigmentare poate fi netedă, plană sau mamelonată, cu conservarea șanțurilor normale ale pielii; uneori pe suprafața leziunii pot fi prezente mici ridicături verucoase. Se apreciază că localizarea frecventă a leziunilor (90% din cazuri) este la nivelul feței și rară (10% din cazuri) (4) pe dosul mâinilor și pe gambe. Localizarea pe mucoase are frecvență diferită: atingerile conjunctivale sînt apreciate ca fiind frecvent asociate leziunilor de melanoza Dubreuilh ale feței în timp ce localizările primitive pe mucoasa bucală, valvulară sau balanopreputială sînt excepționale (2).

Evoluția este capricioasă. Pata brună inițială se întinde progresiv, acoperind în câteva luni sau ani o suprafață de cîteva centimetri sau zeci de centimetri pătrați. Leziunea este bine delimitată și are contururi neregulate, arciforme. La distanță mică de placa inițială pot apărea focare periferice cu tendința de a fuziona cu placa de debut căreia îi accentuează forma policiclică. După o perioadă de creștere, leziunea se poate stabili uneori pentru mai mulți ani. Pot apărea zone de depigmentare pînă la dispariția totală a leziunii. Transformarea malignă este dependentă ca frecvență de topografie: 100% din melanozele Dubreuilh de la mîini sau tălpi și 25—50% dintre cele ale feței.

Evolutiv, se tînde a se deosebi două tipuri de melanoză Dubreuilh: forma clasică a feței, la pacientul vîrstnic, care ar avea un prognostic mai bun și forma care afectează subiecții mai tineri, are localizare mai ales la membre și care are un prognostic grav datorită ratei mari de transformare carcinomatoasă (există autori care tind să asimileze din start această formă cu melanomul malign extensiv în suprafață) (4).

Histologic se decelează patru caractere cvasiconstante (1), astfel:

- proliferarea nevocelulară intensă în zona joncțională cu teci nevice voluminoase;

- grămezi de pigment melanic în interiorul maselor nevice joncționale și în tot dermul superficial;

- celule nevice supraîncărcate cu pigment migrate spre straturile superioare ale epidermului;

- infiltrate dermice mononucleare.

Supraîncărcarea cu pigment este semnul cel mai precoce. Caracteristică pentru melanoza Dubreuilh este difuziunea pigmentului care invadează epidermul și dermul unde se aglomerează în grămezi mari cu aspect de „bulgări de cărbune”.

Proliferarea nevocelulară realizează aspectul de nev joncțional. Se consideră că atîta timp cît nu s-a produs transformarea malignă joncțională dermo-epidermică este relativ respectată. Celulele nevice au talie mare, conțin grămezi de pigment în citoplasmă și prezintă nuclee cu atipii

Tendința de migrare a celulelor nevocelulare spre straturile superficiale ale epidermului este caracteristică, celulele nevice săpînd adevărate lojete în corpul malpighian.

Infiltratul dermic este limfoplasmocitar și are dispoziție în focare sau în bandă.

Epidermul prezintă uneori modificări secundare de tipul atrofiei, exoserozei, ulceratiei. Anexele epidermice pot genera aspecte de hiperplazie epitelială papilomatoasă.

Histogenetic se cunosc două ipoteze care tind să explice originea melanozei Dubreuilh: ipoteza originii nevice susținută de majoritatea autorilor și ipoteza lui Mishima (3) care interpretează melanoza Dubreuilh ca pe o proliferare precanceroasă produsă prin multiplicarea elementelor adulte melanocitare și nu nevice. Teoria lui Mishima ar explica radiosensibilitatea melanozei Dubreuilh și de ce melanoamele maligne dezvoltate pe această leziune au o malignitate atenuată cu o rată redusă a metastazării.

Tratamentul melanozei Dubreuilh este diferențiat în raport cu topografia și extinderea leziunilor, vârsta subiectului și prezența semnelor clinice de transformare malignă.

Melanoza Dubreuilh a bătrânilor, foarte extinsă, localizată la față este adesea supusă doar supravegherii în vederea surprinderii semnelor de transformare malignă. Radioterapia, zăpada carbonică și uneori aplicații de unguent cu acid salicilic (2) dau rezultate bune. Electrocoagularea este de dorit a fi practică în cazul leziunilor cu extindere mică. Localizările pe extremități necesită sancțiune chirurgicală fără a fi necesară o margine de siguranță deosebit de extinsă. În cazul transformării se poate practica excizia chirurgicală sau electroexcizia tumorii, urmată de grefarea cu grefe în pastilă sau grefe de piele despicată.

Cazuistica noastră recentă ne-a oferit posibilitatea de a studia un număr de pacienți cu melanoză precanceroasă circumscrisă Dubreuilh.

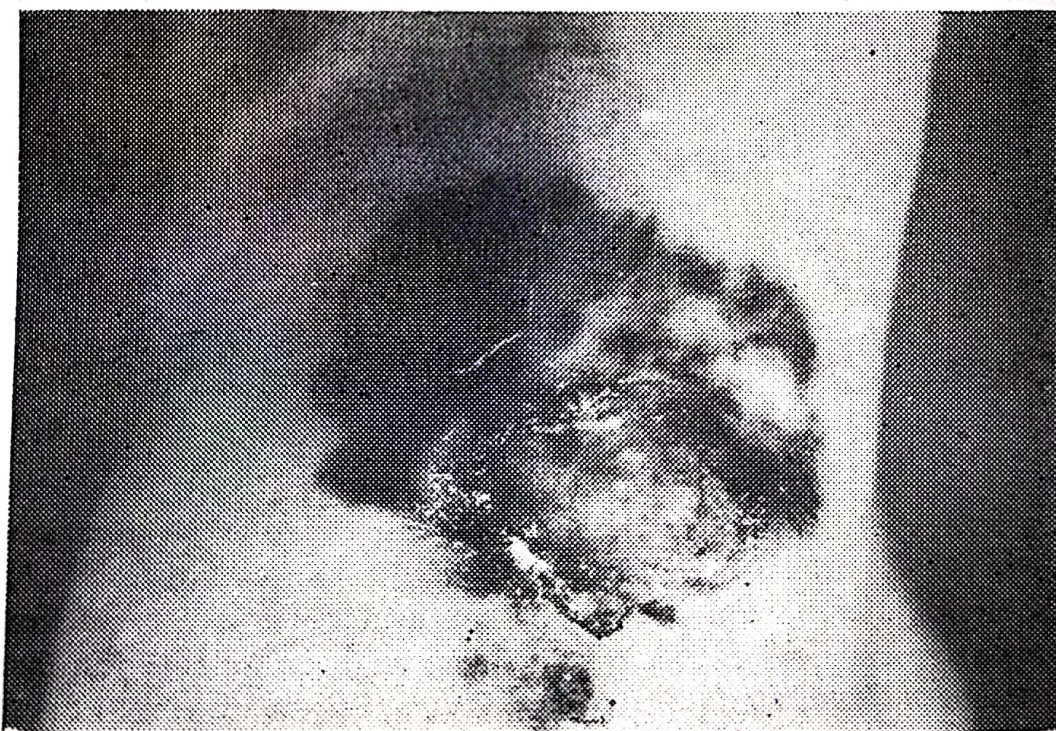


Fig. 1 — Melanoza Dubreuilh pe călcâiul stîng cu transformare carcinomatoasă și metastază locoregională la un bărbat de 38 ani.

Dintre acestea ne vom opri asupra a cinci cazuri care au prezentat particularități topografice sau de evoluție terapeutică demne de semnalat.

Cazul 1. Pacientul M. N., în vîrstă de 38 de ani, cu melanoza Dubreuilh localizată la nivelul călcîiului stîng (fig. 1). Leziunea cu caracterele tipice clinice, evolua de 4 ani și 8 luni și prezenta o formațiune tumorală de 2 cm în diametru, cu suprafața ulcerată și facil

sîngerîndă. S-a decelat un nodul metastatic cu diametrul de 5 mm în vecinătatea leziunii, dar nu și metastaze ganglionare. Pacientul a refuzat intervenția chirurgicală. Am prezentat cazul pentru vîrstă tinăra la care a apărut boala, relativ rapida transformare malignă cu metastaze precoce.

Cazul 2. Pacienta A. D., în vîrstă de 68 de ani, prezenta o melanoză Dubreuilh plantară stîngă cu aspect clinic tipic, extinsă pe o suprafață de aproximativ 15 cm². Leziunea evolua de aproximativ 15 ani cu perioade de remaniere spontană a topografiei și cromaziei. Consultul a fost solicitat pentru apariția unei tumori hiperchrome cu diametrul de 2 cm, cu suprafața ulcerată situată în centrul plăcardului de melanoză (fig. 2).

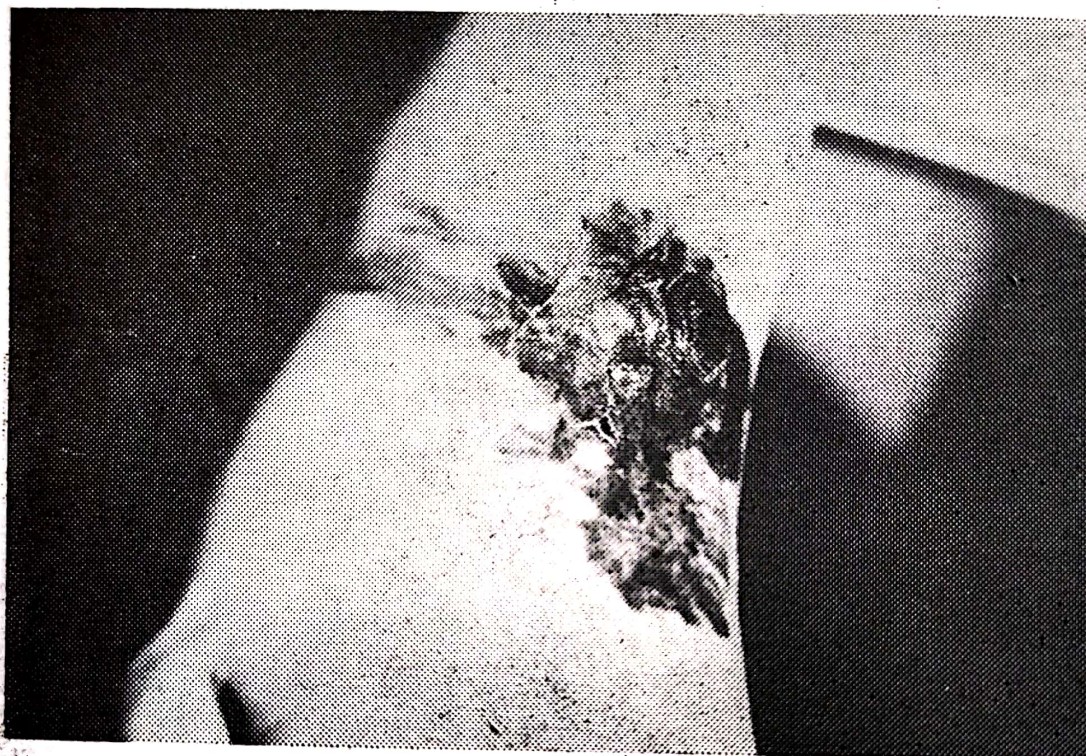


Fig. 2 — Melanoză Dubreuilh pe planta stîngă, cu evoluție de peste 15 ani și transformare carcinomatoasă la o femeie de 68 de ani.

S-a practicat electroexcizia tumorii cu o zonă redusă de siguranță în jur, urmată de aplicarea de grefe „în pastilă”. La aproximativ 3 luni am constatat apariția unui halou clar în jurul zonei grefate. Haloul s-a extins pe aproximativ doi centimetri. La un an, acest halou a fost invadat de pigment melanic iar la 3 ani au apărut noi noduli tumorali cu metastaze precoce locoregionale.

Cazul 3. Pacientul C. R., în vîrstă de 54 de ani prezenta la nivelul toracelui posterior, în zona scapulară stîngă o melanoză Dubreuilh cu aspect clinic tipic, cu diametrul de patru centimetri (fig. 3). Leziunea evolua de aproximativ 3 ani. S-a procedat la excizia chirurgicală a leziunii cu margine de siguranță de 2—3 centimetri. Nu s-au constatat semne de recidivă locală sau regională după 3,5 ani de supraveghere clinică.

Cazul 4. Pacienta G. I., de 42 de ani, prezenta la nivelul pavilionului auricular drept o melanoză Dubreuilh cu caractere clinice tipice (fig. 4). Leziunea de 1/2,5 cm evolua de 18 luni. S-a procedat la electrocoagularea

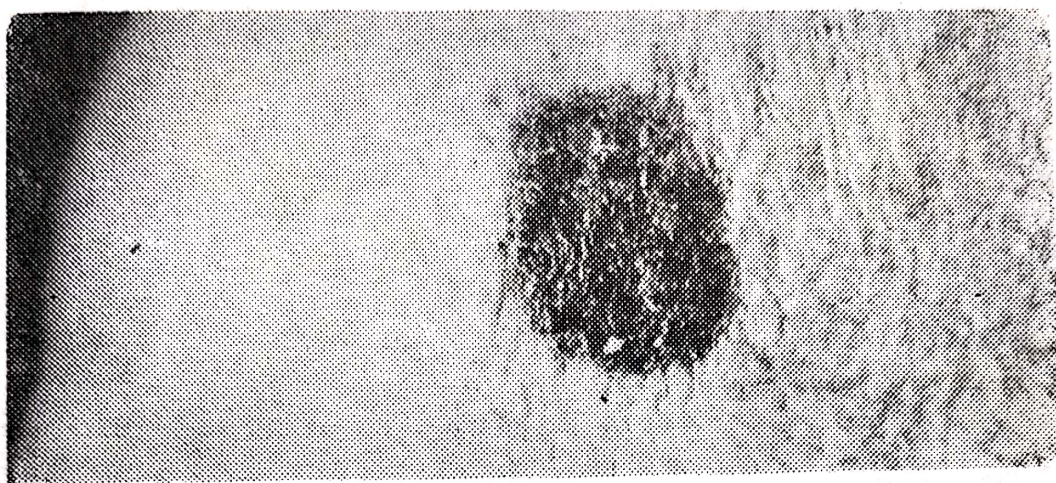


Fig. 3 — Melanoză Dubreuilh pe umărul stîng la un bărbat de 54 de ani.

leziunii. Nu s-au constatat semne de recidivă după 2 ani de supraveghere clinică.

Cazul 5. Pacientul D. N., în vîrstă de 55 de ani, prezenta pe semimucoasa și mucoasa buzei superioare o melanoză Dubreuilh cu aspect clinic evocator (fig. 5 și 6). Leziunea cu dimensiunile de 1,5/4 cm evolua



Fig. 4 — Melanoza Dubreuilh pe pavilionul auricular drept la o femeie de 42 de ani.

de 4 ani, timp în care a crescut progresiv în dimensiuni. Creșterea în dimensiuni a suferit o exacerbare în ultimele 6 luni. Primele leziuni au apărut pe semimucoasa indemnă sub forma unei macule maronii care treptat s-a închis la culoare și s-a extins pînă la aspectul clinic prezent la internare. La examenul clinic nu am constatat semne de transformare malignă și nici adenopatii locoregionale.

Am procedat la excizia în întregime a leziunii, cu o margine de siguranță relativă de 1—1,5 cm. În intervalul de 2,5 ani de supraveghere clinică nu am constatat semne de recidivă.



Fig. 5 — Melanoza Dubreuilh pe semimucoasa buzei superioare.

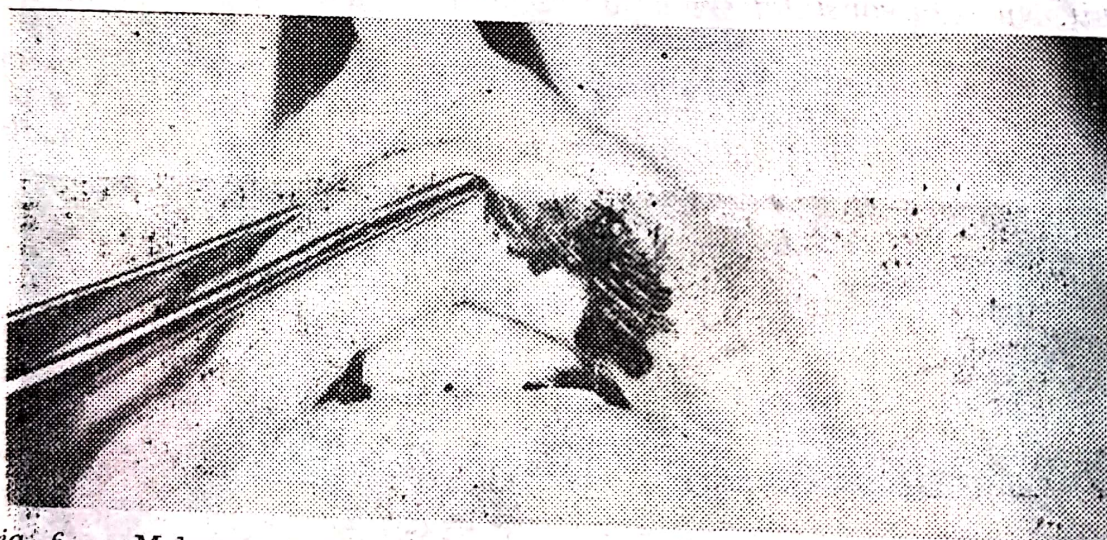


Fig. 6 — Melanoza Dubreuilh pe semimucoasa și mucoasa buzei superioare.

Examenul histologic a arătat prezența celor patru trăsături caracteristice pentru melanoza Dubreuilh: o proliferare de celule cuboide (fig. 7) și fusiforme (fig. 8) la limita joncțiunii dermoepidermice, cu teci nevice voluminoase, cu tendința de a ascensiona spre straturile superioare ale epidermului (fig. 9). Unele dintre celulele nevice proliferante erau de talie gigantă și prezentau nucleei tahicromatice. În interiorul celulelor cuboidale cât și a celor fusiforme (în special la nivelul prelungirilor dendritice întrepătate spre straturile superioare ale epidermului am constatat prezența a numeroși melanozomi (fig. 8). În dermul superficial am constatat prezența de pigment aglomerat sub forma de „bulgări de cărbune” (fig. 10). Un infiltrat inflamator alcătuit din limfoplasmocite în bandă era prezent la nivelul dermului superficial (fig. 8, 9, 10). Corpul malpighian prezenta semne de hiperplazie pseudoepiteliomatoasă care îngloba pe alocuri tecile de celule nevocelulare proliferante (fig. 11).



Fig. 7 — Proliferare de celule cuboidale nevice la jonțiunea dermoepidermică cu respectarea jonțiunii (HE $\times$ 200).

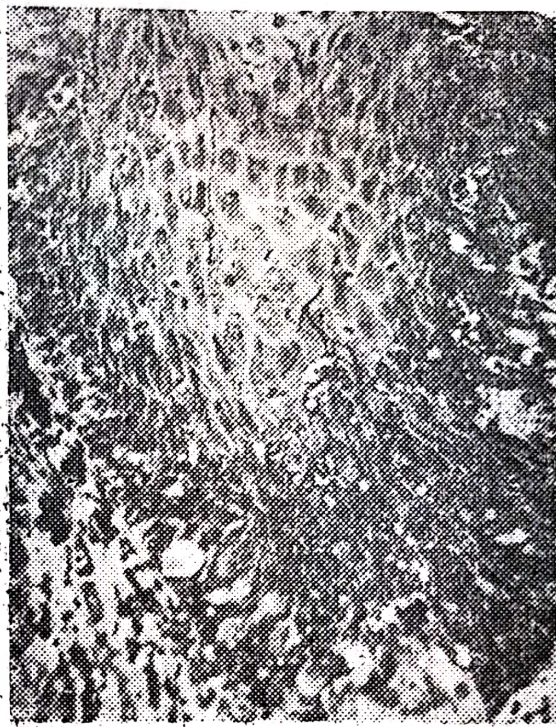


Fig. 8 — Celule fusiforme cu dendrite încărcate cu melanosomi în malpighian, cu tendința de a ascensiona spre straturile superioare ale epidermului. (HE $\times$ 400).

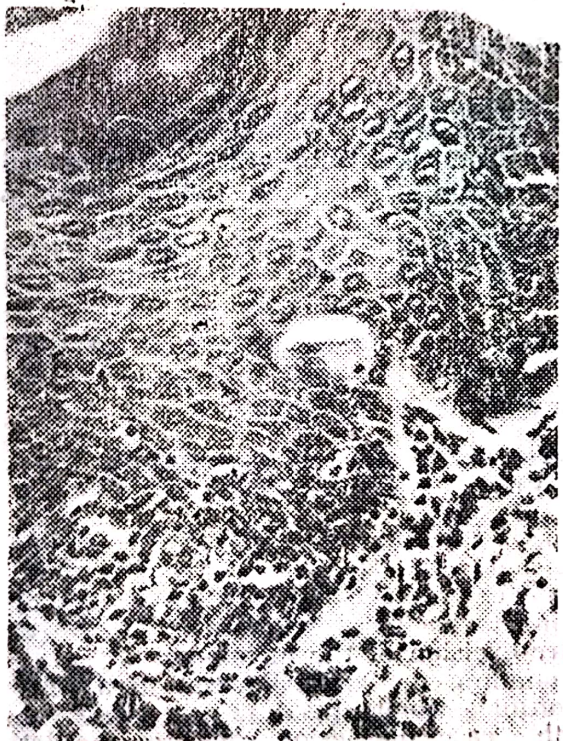


Fig. 9 — Celule nevice voluminoase cu nucleii tahicromatici cu tendința de a ascensiona în straturile superioare ale epidermului. Infiltrat inflamator cu mononucleare „în bandă”, în dermul superficial (HE $\times$ 400).



Fig. 10 — Pigment în dermul superficial aglomerat sub forma de „bulgări de cărbune” (HE $\times$ 400).

Prezența celulelor proliferante cu dublu aspect cuboidal nevic și fusiform dendritic — melanocitar nu ne-a permis să optăm, la acest caz, pentru nici una din cele două ipoteze histogenetice expuse.



Din analiza particularităților celor cinci cazuri expuse succint putem concluziona că atributul de boală a subiectului vîrstnic nu este absolut, fiind numeroase cazurile cu melanoză Dubreuilh apărute înaintea vîrstei de 60 de ani. Localizarea la nivelul plantei și la subiecții de vîrstă tînă sînt factori de gravitate privind transformarea carcinomatoasă. Localizările insolite cum ar fi pe semimucoasa și mucoasa buzei superioare, pavilionul auricular sau omoplat deși rare, sînt posibile. Diagnosticul precoce și intervenția chirurgicală în condiții adecvate conferă o șansă terapeutică și evolutivă mai bună pacienților cu melanoză precanceroasă circumscrisă, Dubreuilh.

Fig. 11 — Hiperplazia pseudoepiteliomatoasă a epidermului care înglobează tecile nevice proliferante și grămezile de pigment extracelular (HE $\times$ 200).

BIBLIOGRAFIE

1. CIVATTE J. — Histopatologie cutanée, Flammarion, Paris, 1982.
 2. DEGOS R., CIVATTE J., BELAICH S. — Dermatologie, Flammarion, Paris, 1981.
 3. MISHIMA Y. — Melanosis circumscripta precancerosa (Dubreuilh). A non-nevoid premelanoma distinct from junction nevus, J. Invest. Dermatol., 1960, 34, 361—375.
 4. SAURAT J. H., GROSSHANS E., LAUGIER P., LACHAPELLE J. M. — Précis de dermatologie et vénéréologie, Masson, Paris, 1986.
- Articol intrat în redacție la 17.I.1989.

Indicele de clasificare : 616.5—003.329.5

SUMMARY

I. Nedelcu — CLINICO-TOPOGRAPHIC, HISTOLOGIC, AND THERAPEUTIC-EVOLUTIVE PARTICULARITIES IN DUBREUILH MELANOSIS

Particularities are discussed, of five cases of Dubreuilh melanoses: in one case the lesion was located in the heel of a male aged 38 years and had a rapid evolution toward malignancy with loco-regional early metastases; in a second case the localization was in the sole of the foot and had a long evolution (15 years) in a woman aged 68 years in whom, after electro-excision of the melanoma and grafting a depigmentation halo was noted surrounding the grafted area; in a third case the lesion was located in the ear pavilion of a woman aged 42 years, and was cured after electro-coagulation; in a fourth case the lesion was in the left shoulder and was cured after surgery (excision), and finally, a fifth case with lesions on the semi-mucosal and mucosal tissue of the upper lip was cured after surgical excision. Histologic examination of the last case showed proliferation of cuboidal naevic cells, and also of dendritic fusiform cells of the adult melanocyte type.

Aspecte clinice și fiziopatologice în elastolizele ereditare

D. A. Tătaru

Clinica Dermatologică, I. M. F. Cluj-Napoca
(șeful clinicii: dr. Maier Nicolae)

REZUMAT

Articolul începe prin a expune succint datele actuale cu privire la sinteza și degradarea fibrelor elastice. În cadrul displaziilor elastinei se face distincția, pe baze pur morfologice, între elastolize, cu fibre elastice normale ca aspect dar imputănate și subțiate și elastoze, cu fibre elastice înmultite și îngroșate. Sînt discutate apoi aspectele clinice, histologice și fiziopatologice, ale celor 6 elastolize ereditare. Se relevă că anomaliile fibrelor elastice rezultă în principiu prin trei mecanisme: a) legare intercatenară defectuoasă a tropoelastinei la nivelul desmozinei și izodesmozinei; b) asamblaj defectuos între tropoelastină și microfibrilele de structură; c) elastoliză crescută prin lipsă de inhibitor seric al elastazelor.

Elastoză
Boală ereditară

Fibrele elastice au un metabolism și rol structural strîns înrudite cu collagenul, prezentînd însă particularități în sinteza lor și în expresia clinică a variațiilor anomalii posibile.

Fibra elastică este alcătuită din doi componenți distincți: pe de o parte elastina, constituită din macromolecule polipeptidice amorfe, cu structură electron-transparentă în ultramicroscopie, posedînd proprietăți elastice și reprezentînd 92% din greutatea uscată a fibrei, iar pe de altă parte microfibrilele de structură, de natură glicoproteică și care dau fibrei configurația și orientarea specifică (15).

Elastina este sintetizată și apoi excretată de către fibroblaști și celulele musculare netede, în starea de tropoelastină solubilă. În mediul extracelular aceasta se polimerizează prin constituirea unor punți intercatenare specifice, denumite desmozină și izodesmozină. Ele rezultă prin condensarea cu dezaminare oxidativă a 4 reziduuri de lizină, situate pe două lanțuri polipeptidice vecine. Formarea acestor punți necesită prezența enzimei lysil-oxidază, dependentă de ionul de cupru și care, de altfel, asigură în aceeași măsură și polimerizarea tropocolagenului. Prin polimerizare, tropoelastina devine elastină solidă, insolubilă și elastică (9).

Morfogeneza fibrei elastice propriu-zise necesită unirea celor două elemente amintite: microfibrilele de structură şi elastina. Microfibrilele sînt produse primele într-un sac citoplasmatic al fibroblastului (sau al celulei musculare netede) şi secretate la exterior, unde vor forma o tramă încărcată electronegativ. Pe această tramă se vor depune macromoleculele de tropoelastină încărcate electropozitiv şi cu aceeaşi ocazie se realizează şi legăturile intracatenare amintite mai sus. Astfel se constituie unităţile elastice, evidenţiate prin ultramicroscopie şi care vor forma ulterior fibra elastică matură prin alipirea atît cap la cap cît şi laterală (15).

Degradarea elastinei necesită intervenţia elastazelor, enzime specifice, produse la nivelul pancreasului, polimorfonuclearelor, macrofagilor, trombocitelor şi pereţilor arteriali. Elastazele rup lanţurile polipeptidice de elastină în anumite locuri, în prezent încă necunoscute, liza ulterioară fiind îndeplinită de către proteaze nespecifice. Activitatea elastazică a serului este regularizată prin inhibitori serici ai elastazelor, cei mai importanţi fiind alfa₁-antitripsina şi alfa₂-macroglobulina (9, 15).

Succesiunea de evenimente redată mai sus este schematizată în figura 1.

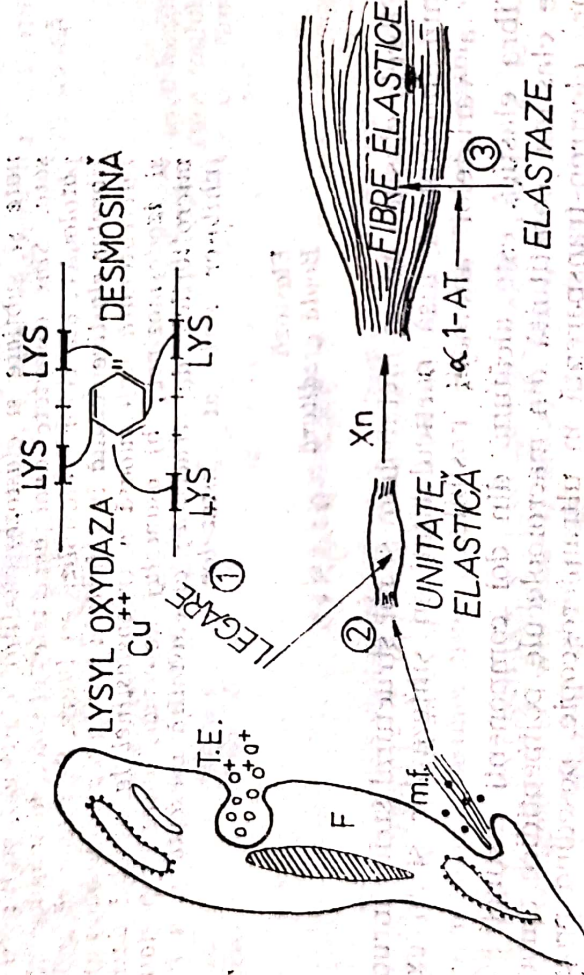


Fig. 1. — Etapele formării şi degradării fibrei elastice: 1-legarea a tropoelastinei, în prezenţa lysisil-oxidazei şi a ionului de cupru, cu formare de (izo) desmozină;

2- asamblarea tropoelastinei şi a microfibrilelor de structură (mf) cu formare de unităţi elastice şi apoi de fibre elastice;

3- degradarea fibrelor elastice prin elastaze.

Aşa-zisul „ţesut elastic” reprezintă circa 0,6—4% din greutatea uscată a tegumentului, 28—32% din cea a arterelor elastice, 3—7% din cea a plămînilor, iar membrana Bruch oculară este alcătuită aproape exclusiv din elastină. Modificările patologice ale elastinei vor asocia manifestări cutanate, pulmonare, arteriale, ligamentare şi oculare.

Anomaliile de conţinut şi structură ale fibrelor elastice implică totodată şi modificări în organizarea şi proprietăţile mecanice ale între-

gului țesut conjunctiv. În cadrul elastolizelor se vor observa în mod asociat anomalii ale fibroblastelor, fibrelor de collagen și proteoglicanilor de structură și reciproc.

Un autor american, Marshall, în 1960, reluat de Ledoux-Corbusier în 1985 (15), propune clasificarea tulburărilor antrenate de anomaliiile țesutului elastic în două grupe mari, în funcție de aspectul morfologic al fibrelor elastice: a) elastolize, caracterizate prin fibre elastice aparent normale, dar reduse ca număr și micșorate ca dimensiuni; b) elastoze, în cadrul cărora fibrele elastice sînt anormale, crescute ca număr și mărite în dimensiuni.

Elastolizele, la rîndul lor, pot fi ereditare (de regulă generalizate) și dobîndite (de regulă localizate). Elastolizele ereditare sînt: *cutis laxa*, sindromul Ehlers-Danlos tip V, sindromul Menkes, sindromul Marfan, homocistinuria și deficitul complet de alfa₁-antitripsină. Cele dobîndite ar cuprinde: *cutis laxa* postinflamatorie, anetodermiile primare și secundare, vergeturile, blefarochalasisul și acrokeratoelastoidoza.

Elastozele cuprind în această clasificare: pseudoxantomul elastic, atrofiile cutanate din progerie, poikilodermiile congenitale tip Rothmund și Thompson și acrogeria.

În continuare, vor fi prezentate caracterele clinice, histologice și ipotezele fiziopatologice implicate de cele 6 forme de elastolize ereditare amintite mai sus.

1. *Cutis laxa* afectează predominant sexul feminin, iar modificările clinice apar din prima copilărie. Tegumentul este de culoare normală, consistență moale, fără fragilitate, cu cicatrizare bună a plăgilor, dar hiperextensibil și fără elasticitate, după pliere revenindu-și lent, invers decît în sindromul Ehlers-Danlos. Caracterul general hipercutat conferă un aspect „îmbătrînit” copilului suferind de această boală. De obicei, hiperlaxitatea articulară nu apare (3) dar se pot întîlni luxații congenitale de șold (4).

Au fost descrise mai multe forme de *cutis laxa* (16):

— o formă autozomală, dominantă, cu evoluție benignă, strict cutanată (5);

— două forme autozomale, recesive: una letală, cu multiple atingeri viscerale (emfizem pulmonar, complicații cardiace, hernii, diverticuli intestinali), alta caracterizată prin tulburări de creștere atît pre-, cît și postnatal, anomalii osoase și articulare și tulburări psihomotorii (2, 13);

— o formă X-linkată, care se pare că poate fi suprapusă cu tipul V de sindrom Ehlers-Danlos (7, 12);

Examenul histopatologic relevă absența fibrelor elastice în dermul papilar și rarefacția lor, pînă la aspectul de „dust-like” în dermul profund.

Mecanismele fiziopatologice implicate încă nu sînt clar lămurite și au fost avansate multiple ipoteze:

— oprirea morfogenezei în stadiul de unități elastice prin deficiența de asamblaj între microfibrile și tropoelastină (*cutis laxa letală*) (14);

— elastoliză crescută prin dezechilibru între elastaza serică și inhibitorii săi (17);

— legături intercatenare defectuoase prin deficiență în lylis-oxidază (7) sau în ionul de cupru (11);

— modificări antigenice ale țesutului elastic (9).

2. *Sindrom Ehlers-Danlos tip V* a fost descris de către Di Ferrante și colab. în 1975 la doi veri primari prezentînd hiperelasticitate tegumen-

tară, hiperlaxitate articulară și prolaps valvular, dar cu fragilitate tegumentară și vasculară puțin marcată. Tipul V al sindromului Ehlers-Danlos se individualizează prin transmiterea X-linkată și excreția urinară de valyl-prolină, marker al elastolizei asociate în acest caz tulburării de bază care privește sinteza collagenului (10).

3. *Sindromul Menkes* sau „kinky hair syndrome” a fost descris de Menkes în 1962 și completat de Danks în 1972 (4) și asociază anomalii ale firelor de păr (*moniletrix*, *pili torti* și *trichorexis nodosa*), păr depigmentat, rar, fin, friabil, o hipomelanoză mai mult sau mai puțin întinsă și o encefalopatie gravă, progresivă. Se întâlnește mai frecvent în Australia și excepțional în Europa (4). Caracteristică este cupremia scăzută sub 35 micrograme/100 ml ($N = 100$ microgr/100 ml) și reducerea nivelului ceruloplasminei sub 6 microgr/100 ml ($N = 20-30$ micrograme/100 ml) (15).

Boala este produsă prin lipsa absorbției cuprului în mucoasa duodenală, ceea ce afectează toate metaloenzimele dependente de acest ion. Apar astfel tulburări în pigmentarea cutanată, pilară și retiniană, prin afectarea tirozinazei, tulburări în keratinizarea pilară și anomalii cerebrale, în care sînt implicate dopamin-beta-hidroxilaza și superoxid-dismutaza (4). Afectarea lysil-oxidazei fibroblastice duce la alterări ale elastinei și collagenului. Examenul histologic evidențiază fibre elastice rarefiate și scurtate. Tratamentul cu acetat de cupru în perfuzie oprește temporar evoluția bolii, dar nu poate recupera tulburările deja instalate (4, 15).

4. *Sindromul Marfan* este o afecțiune genetică cu transmitere autosomală dominantă, descrisă de Marfan în 1896, asociind anomalii scheletice, oculare, cardiovasculare și cutanate, încadrabilă în displaziile conjunctive cu afectarea secundară a elastinei.

Tabloul clinic clasic presupune subiecți de talie înaltă, cu lungime excesivă a membrilor și a degetelor, cifoscolioză cu *pectus excavatus* sau invers, torace în carenă, musculatură subdezvoltată. Ocular este caracteristică miopia și luxația cristalinului în camera anterioară, eventual dezlipiri de retină. Vascular apare o medionecroză aortică responsabilă de anevrisme aortice instalate din copilărie și care conduc la deces în 35% din cazuri înainte de 30 de ani de vîrstă, de asemenea afectări valvulare diverse (15). Cutanat apar vergeturi în zonele pectorală și deltoidiană, leziuni de tip elastoza perforantă serpiginoasă Miescher (4), dar tegumentul își păstrează tonicitatea.

Au fost individualizate două varietăți : sindrom marfanoid hiper-mobil, superpozabil cu tipul III de sindrom Ehlers-Danlos și un sindrom Marfan asociat cu redoare articulară și contractură a miinilor și picioarelor (15).

Examenul histologic arată un derm subțiat, cu fascicule de collagen gracile, orientate în toate direcțiile. Fibrele elastice sînt rarefiate în dermul papilar și cu aspect „deșirat” în cel profund (15).

Ipotezele etiopatogenetice sînt și în acest caz multiple (18) :

- sinteza excesivă de acid hialuronic fibroblastic ar sta la originea medionecrozei aortice ;

- sinteza insuficientă de collagen tip I, alterat printr-un defect al lanțului alfa ;

- un defect de legare, privind atât collagenul cît și elastina, sugerat de scăderea procentajului de desmozină și izodesmozină în elastina aortică și de prezența hidroxiprolinei în urină.

Nici o procedură terapeutică nu poate influența evoluția bolii.

5. *Homocistinuria* este o anomalie enzimatică rară, individualizată de Carson și Neill în 1962, cu transmitere autozomal-recesivă (8). Morfotipul este asemănător celui din sindromul Marfan, dar mai puțin exprimat și prezintă în plus livedo reticular al membrelor, păr deschis la culoare și rar, subluxație de cristalin, de această dată posterioară, osteoporoză, anomalii dentare și, ceea ce este caracteristic, o degradare cerebrală progresivă care duce la deces în adolescență. Acest ultim aspect este rezultatul numeroaselor tromboze arteriale și venoase produse prin alterarea elastinei vasculare și hiperadezivitate plachetară.

Boala este produsă de deficitul de cistation-sintetază, enzimă care, în prezența piridoxinei, transformă metionina în cistină. În lipsa enzimei, metionina rămâne blocată în stadiul de homocisteină, respectiv derivatul oxidat homocistină, regăsit în sânge și urină, și care face posibil și diagnosticul prenatal (15).

O ipoteză patogenică seducătoare susține că homocisteina, la fel ca și D-penicilamina, ar bloca legăturile intercatenare atât ale collagenului cât și ale elastinei (6).

Dieta terapeutică încercată, bogată în cistină, săracă în metionină, cu un gram de piridoxină asociat pe zi, nu a condus decât la recolorarea parțială a părului.

6. *Deficitul total de alfa₁-antitripsină* a fost descris de Achten și colab. în 1975 la un tânăr marocan de fenotip Pi00 (*protease inhibitor nul*) (1). Boala asociază un sindrom obstructiv pulmonar major, tegument hiperpliat, hipermobilitate articulară și deficitul total de alfa₁-antitripsină.

Examenul histologic evidențiază rădăcirea rețelei elastice cu fibre scurte și gracile, iar în ultramicroscopie se observă o diminuare a componentei matriciale a elastinei concomitent cu o creștere a numărului de microfibrile de structură (15).

Lipsa din ser a inhibitorului natural al elastazelor și collagenazelor conduce la o elastoliză crescută, mai ales la nivel pulmonar, unde elastazele eliberate de către polimorfonuclearele alveolare nu mai pot fi contracarate și produc distrucția țesutului pulmonar.

CONCLUZII

În cadrul grupului de elastolize ereditare prezentat mai sus sînt implicabile trei mecanisme fiziopatologice diferite, concurînd în producerea variatelor simptome observate. Locul defectului în fiecare boală a fost schematizat în figura 2.

1. O legătură intercatenară defectuoasă a elastinei, fie prin deficit în lysil-oxidază (*cutis laxa* X-linkată, sindrom Ehlers-Danlos tip V), fie prin lipsa ionului de cupru (sindrom Menkes), fie printr-un mecanism diferit, necunoscut (sindrom Marfan, homocistinurie).

2. Un defect în asamblajul celor două componente ale fibrei elastice, tropoelastina și microfibrilele de structură (*cutis laxa* forma letală).

3. O elastoliză excesivă prin deficitul de inhibitor seric, alfa₁-antitripsina, în boala cu același nume.

4. Evoluția majorității acestor afecțiuni este încă inexorabilă, posibilitățile terapeutice actuale fiind practic nule.

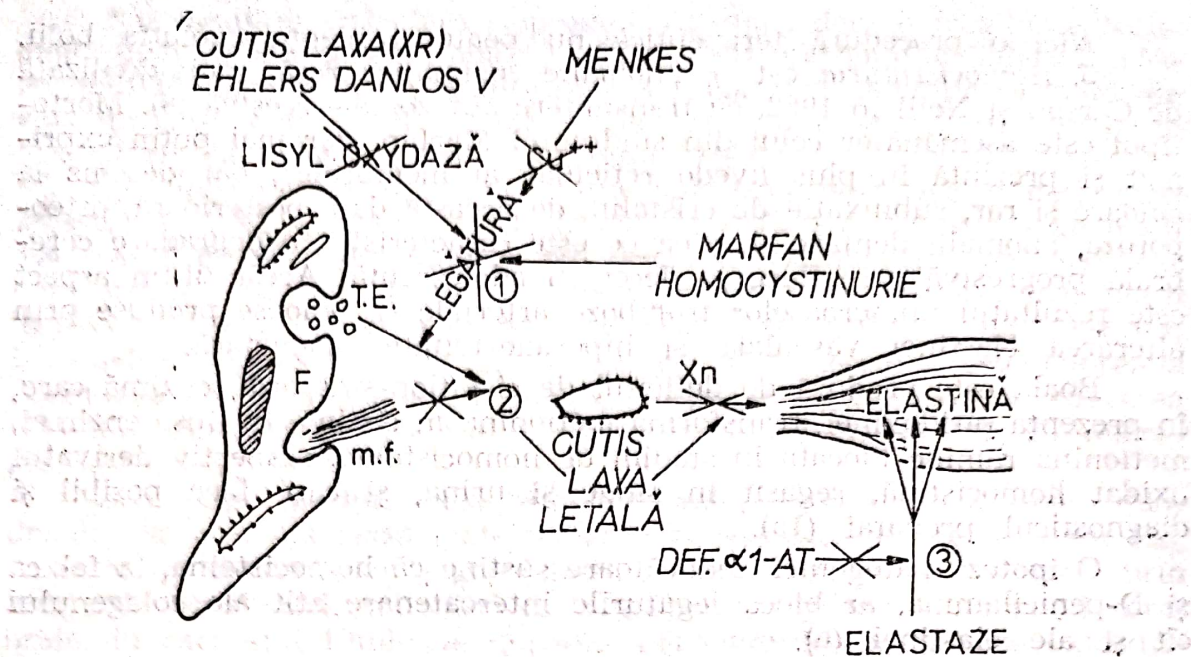


Fig. 2 — Mecanismele fiziopatologice ale elastolizelor :

- 1- defect de legare intercutenară a elastinei prin lipsă de lysil-oxidază (*cutis laxa* XR, Ehlers-Danlos tip V?), prin lipsă de ion de cupru (Menkes) sau prin alt mecanism (Marfan, homocistinurie);
- 2- asamblaj deficitar al tropoelastinei și a microfibrilelor de structură (*cutis laxa* letală);
- 3- proteoliză excesivă a elastinei prin deficit de inhibitor (deficitul seric total de alfa -antitripsină).

BIBLIOGRAFIE

1. ACHTEN G. și colab. — Déficiences totales en alfa -antitrypsine chez un malade atteint d'une syndrome d'Ehlers-Danlos, Ann. Dermatol. Vénéréol., 1976, 103, 403—411.
2. AGHA A. și colab. — Two forms of *cutis laxa* presenting in the new-born period, Acta Paediatr. Scand., 1978, 67, 775—780.
3. BAZEX A. și colab. — *Cutis laxa*, în Maladies du tissu élastique cutané, XIIe Congrès Ass. Derm. Syph. Lang. Fr. Paris, 1965, p. 201—219.
4. BUCUR GH. — Mică enciclopedie de boli dermatovenerice, Edit. Științifică și Enciclopedică, București, 1987.
5. BEIGHTON P. — The dominant and recessive forms of *cutis laxa*, J. Med. Genet., 1972, 9, 216—221.
6. BEYLOT C., BIOULAC P. — Dysplasies héréditaires du tissu conjonctif, Encycl. méd.-chir. Dermatologie, Fasc. 12660 A—10, Masson, Paris.
7. BYERS P. H. și colab. — X-linked *cutis laxa*: defective cross-link formation in collagen due to decreased lysyl-oxidase activity, New Engl. J. Med., 1980, 303, 61—65.
8. CARSON N. A. — Homocystinuria, Proc. R. Soc. Med., 1970, 63, 41—43.
9. CUNLIFFE W. J. — Disorders of connective tissue, in: Textbook of dermatology, Rook A., Wilkinson D. S. Ebling, ed. a 3-a, p. 1 611—1653, Blackwell, Oxford, 1979.
10. DI FERRANTE N. și colab. — Lysyl-oxidase deficiency in Ehlers-Danlos syndrome type V. Connect. Tissue, Res., 1975, 33, 49—53.
11. FERREIRA M. C., SPINA V. — A case of *cutis laxa* with abnormal copper metabolism, Engl. J. Plastic Surg., 1973 26, 283—286.

12. KIVIRIKKO K. L., PELTONEN L. — Abnormalities in copper metabolism and disturbances in the synthesis of collagen and elastin, *Med. Biol.*, 1982, 60, 45—48.
 13. LAMPERT D. și colab. — *Cutis laxa* généralisée congenitale, *Ann. Dermatol. Vénéréol.*, 1983, 110, 129—138.
 14. LEDOUX-CORBUSIER M. — *Cutis laxa*, congenital form with pulmonary emphysema: an ultrastructural study, *L. cutaneous Pathol.*, 1983, 10, 340—349.
 15. LEDOUX CORBUSIER M. — Les élastolyses héréditaires, *Dermatologica*, 1985, 171, 407—418.
 16. MARCHASE P. și colab. A familial *cutis laxa* syndrome with structural abnormalities of collagen and elastin, *J. Invest. Dermatol.*, 1980, 75, 399—403.
 17. SAUVIAT CL. și colab. — La *cutis laxa* congenitale. A propos d'une observation avec étude en microscopie électronique, *Ann. Pédiatr.*, 1978, 25, 355—361.
 18. UTTTO J. și colab. — Elastin in diseases, *L. invest. Derm.*, 1982, 79, 160—168.
- Articol intrat în redacție la 17.XI.1988

Indice de clasificare : 616.592-018.27-007.234-053.7

SUMMARY

D. A. Tătaru — CLINICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS IN HEREDITARY ELASTOLYSIS

Following a short review of present data on synthesis and degradation of elastic fibers the author continues by making a clear definition, in the frame of elastine, of elastolysis — with normal elastic fibers which however are present only in small numbers, and are thinner —, and elastoses — with increased numbers of thickened elastic fibers. This distinction is made on purely morphological bases. Clinical, histologic, and pathophysiologic aspects are further discussed, of 6 hereditary elastolysis cases. The abnormalities of the elastic fibers are determined, in principle, by three mechanisms: a) defective intercatenary connections of tropoelastine with desmosine and isodesmosine; b) defective assembly of tropoelastine and structural microfibrils; c) increased elastolysis due to lack of serum inhibitor of elastases.

РЕЗЮМЕ

Д. А. Тăтару — КЛИНИЧЕСКИЕ И ФИЗИОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЭЛАСТОЛИЗОВ

Статья кратко представляет современные данные по синтезу и деградации эластичных волокон. В рамках дисплазий эластичности осуществляются различия, на морфологической основе, между эластолизом, с нормальными эластичными волокнами по аспекту но меньшие и более тонкие и эластозы с умноженными и утолщенными эластичными волокнами. Обсуждаются клинические, гистологические и физиопатологические аспекты 6 наследственных эластолизмов. Показывается что аномалии эластичных волокон в принципе проявляются вследствие трех механизмов: а) неисправное интеркатернрное соединение тропоэластины на уровне десмозины и изодесмозины; б) неисправное соединение между тропоэластины и микрофибрилов структуры; в) повышенная эластолиза при отсутствии серичного ингибитора эластоэов.

REFERAT

UTILITATEA KETOCONAZOLULUI (NIZORAL) ÎN TRATAMENTUL SIMPTOMELOR DE ANDROGENIZARE LA FEMEILE CARE SUFERĂ CONCOMITENT DE CANDIDOZE SAU DERMATOMICOZE, Kovacz I., Szende G., Berbik I., Ther. Hung., 1988, 36, 4, 174—178

Autorii unguri introduc termenul de dermatoze androgenodependente (DAD), incluzînd sub acest termen seboreea intensă, acneea vulgară, alopecia androgenică (cu recesiunea părului în regiunile temporo-frontale) și hirsutismul. Ei subliniază faptul că în marea majoritate a DAD prevalează nu atât producerea endogenă crescută de testosteron cît receptivitatea crescută a unităților pilosebacee la testosteron cu creșterea numărului de receptori la complexul proteină-5DHT (5-dihidrotestosteron); cu alte cuvinte este vorba de o dereglare periferică, la nivelul pielii, a metabolismului testosteronului, independentă de controlul endocrin central.

Exceptînd cazul în care se impune îndepărtarea chirurgicală a unor tumori androgeno-secretante, localizate la nivelul ovarelor sau suprarenalelor, pot fi utilizate în tratamentul DAD următoarele medicamente antiandrogene:

- Acetatul de cloramidonă care diminuează conversia testosteronului în dihidrotestosteron prin blocarea 5-alfa-reductazei.

- Acetatul de cyproterone, blocant al receptorilor androgenici deci cu acțiune periferică și cel mai larg utilizat în lumea întreagă.

- Spironolactona care, pe lângă efectul ei antialdosteronic, blochează producerea de testosteron și legarea acestuia de receptori.

- Contraceptivele orale cu dominantă estrogenică (anteovinul în Ungaria).

- Cimetidina, bine cunoscut blocant al receptorilor H_2 -histaminici, blochează de asemenea competitiv legarea dihidrotestosteronului de receptori.

- Fultamida, antiandrogen nonsteroidian care suprimă acțiunea testosteronului pe organele țintă și este utilizat în tratamentul cancerului de prostată.

La acest evantai de medicamente antiandrogene se adaugă unul de dată recentă — ketoconazolul — antifungic imidazolic. Începînd din 1982 a început să se vorbească despre acțiunea antiandrogenică a ketoconazolului, pentru că, la ora actuală, acesta să fie considerat un antiandrogen deosebit de potent, fiind utilizat — în doze mari însă — și în tratamentul cancerului de prostată.

Acțiunea antiandrogenă a ketoconazolului se datorează atât moderării sintezei testosteronului prin inhibarea 17-hidroxilazelor cît și blocării atât a legării hormonului de proteinele transportoare cît și de receptorii periferici.

Autorii unguri utilizează ketoconazolul în administrare unică de o tabletă, adică de 200 mg/zi, timp de 12 săptămîni, la 36 de femei între 16 și 37 de ani, suferind 9 de acnee, vulgară, 8 de hirsutism, 6 de seboree intensă, 2 de alopecie androgenă și 11 cu simptomatologie mixtă. Toate aveau și o micoză asociată. Nici una nu prezenta semne de alterare, fie chiar minime, ale funcției hepatice. S-a obținut o ameliorare semnificativă a DAD pe care autorii încearcă chiar să o cuantifice, apreciînd că severitatea simptomatologiei a diminuat cu aproximativ 65%. Tratamentul a fost foarte bine suportat, exceptînd o senzație de greață la 4 paciente și diminuarea fluxului menstrual la două bolnave.

Dr. Smaranda Iosif

Tulburările de origine genetică ale sistemului imun ; implicații în patologia cutanată

Gh. Bucur

Clinica I Dermatologie (șeful clinicii : prof. dr. Al. Colțoiu),
Spitalul Clinic Colentina, București

Răspunsul organismului la agresiunea agenților patogeni infecțioși se face prin 4 mecanisme imunitare principale : fagocitoză, imunitate umorală, imunitate celulară și sistemul complementului (7, 38). În patologia umană există un număr important de afecțiuni determinate de tulburări ale sistemului imun, manifestate prin diminuarea capacității de apărare a organismului sau prin răspunsuri imunitare neadecvate. Cea mai simplă împărțire a tulburărilor imunitare le clasează în două categorii :

- imunodeficiențele de origine genetică (sau primare) ;
- imunodeficiențe dobândite (secundare).

FIZIOPATOLOGIA IMUNODEFICIENȚELOR GENETICE

Încă din faza embrionară există cuiburi de celule sușă, din care se vor dezvolta celulele și țesuturile cu implicații imunologice (43). Din aceste celule se vor dezvolta la nivelul arcurilor branhiiale timusul, la nivelul organelor hematopoetice polinuclearele și monocitele, iar într-o zonă cu localizare inițială încă neprecizată la om (ficatul fetal sau măduva osoasă, corespunzând cu bursa Fabricius întâlnită la păsări) se dezvoltă seria limfocitară (fig. 1).

Din timocite se vor dezvolta limfocitele T, care prin maturare vor da naștere la limfocitele T helper și limfocitele T supresoare. În plus, timocitele secretă timozina L₁, care modelează activitatea limfocitelor T helper și timozina L₇, care activează limfocitele T supresoare.

La nivelul organelor hematopoezei, din celulele sușe, se diferențiază leucocitele polinucleare și monocitele al căror rol în apărarea organismului este foarte bine cunoscut. Monocitele secretă interleukine cu rol modelator atât în activitatea limfocitelor T helper cât și a limfocitelor B. Limfocitele B provin din celulele limfoide sușă și se transformă în celule pre-B care, sub acțiunea interleukinelor și a limfocitelor T helper, se transformă în celule limfocitare B cu memorie iar acestea, sub acțiunea stimulatorie a antigenelor devin plasmocite și secretă imunoglobuline care au rolul esențial în apărarea organismului. Tulburările imunologice pot

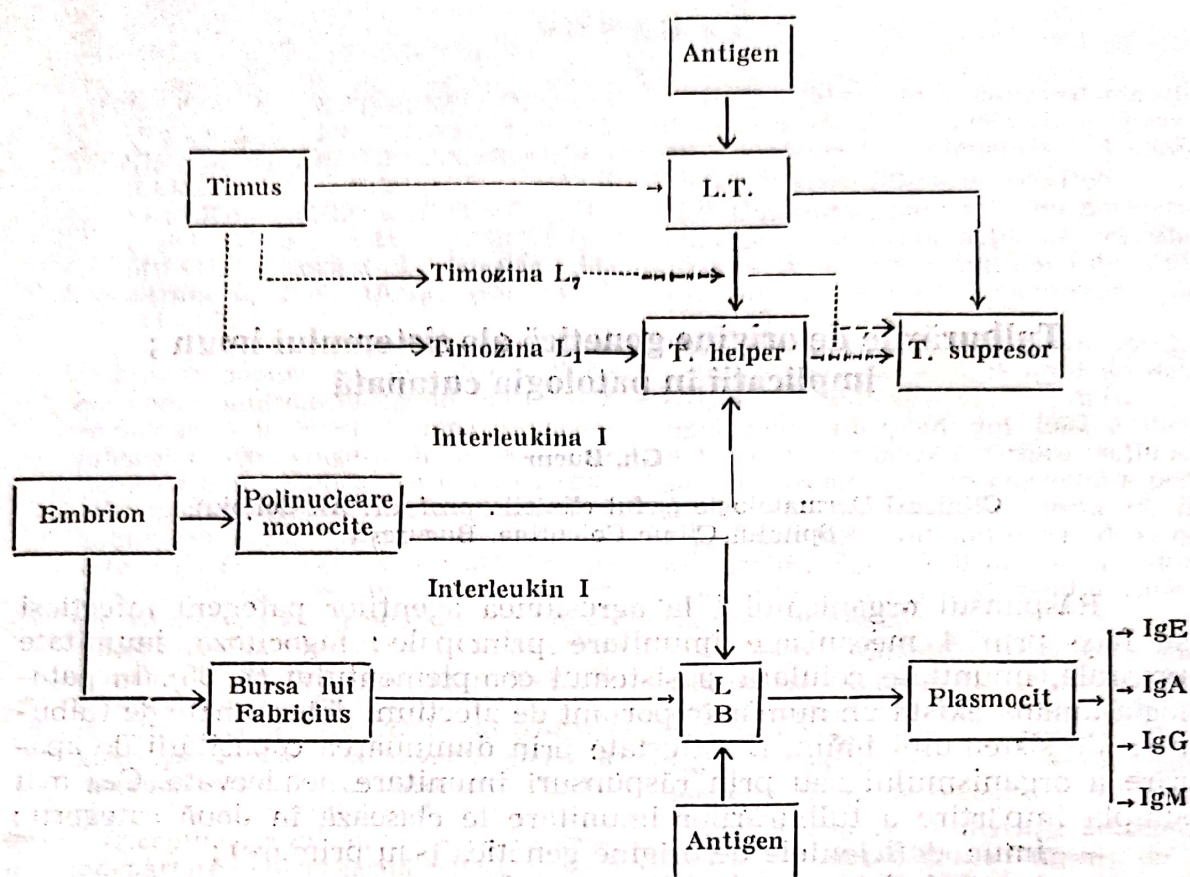


Fig. 1. — Modul de dezvoltare a celulelor sistemului imun.

apărea prin defecte ale sistemului de apărare ce sînt cantonate la diverse nivele (43). Pînă în prezent au fost izolate 11 nivele la care pot interveni tulburări genetice ale sistemului imun al organismului (fig. 2).

- Nivelul 1, cu deficiențe ale celulelor sușe.
- Nivelul 2, cu defecte ale celulelor precursorare ale seriei limfocitare.
- Nivelul 3: defect congenital al celulelor precursorare limfocitelor T.
- Nivelul 4: defect al celulelor mature post-timice.
- Nivelul 5: deficit congenital al celulelor precursorare timusului.
- Nivelul 6: deficiență hematopoetică globală.
- Nivelul 7: deficit al limfocitelor pre-B.
- Nivelul 8: deficiența în maturizarea limfocitelor B imature.
- Nivelul 9: deficiența trecerii limfocitelor B mature în limfocite B cu memorie.
- Nivelul 10: deficitul plasmocitelor în formarea de anticorpi.
- Nivelul 11: deficitul limfocitelor T imature de a trece în limfocite T competente.

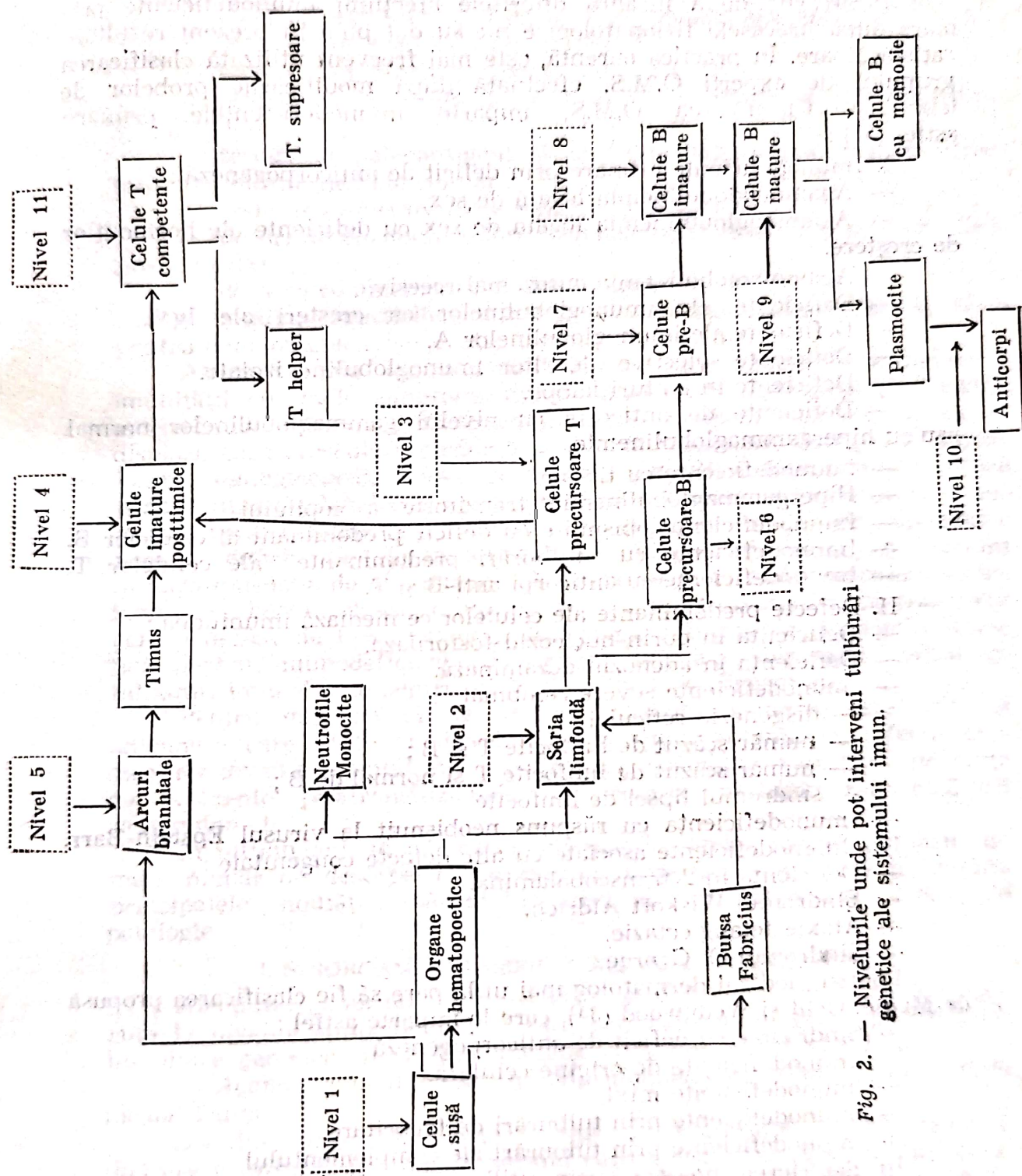


Fig. 2. — Nivelurile unde pot interveni tulburări genetice ale sistemului imun.

CLASIFICĂRI

Încercările de a încadra diferitele afecțiuni imunodeficiente primare după procesele fiziopatologice nu au dat pînă în prezent rezultate satisfăcătoare. În practica curentă, este mai frecvent utilizată clasificarea grupului de experți O.M.S. efectuată după modificările probelor de laborator. Clasificarea O.M.S. împarte imunodeficiențele primare astfel (31) :

I. Imunodeficiențe primare prin deficit de anticorpogeneză :
— Agammaglobulinemia legată de sex.
— Agammaglobulinemia legată de sex cu deficiențe ale hormonilor de creștere.

— Agammaglobulinemia autozomal recesivă.
— Deficiențe ale imunoglobulinelor cu creșteri ale IgM.
— Deficiențe ale imunoglobulinelor A.
— Deficiențe selective ale altor imunoglobuline izolate.
— Deficiențe în lanțuri kappa.
— Deficiențe de anticorpi cu nivelul gammaglobulinelor normal sau cu hipergammaglobulinemie.

— Imunodeficiențe cu timom.
— Hipergammaglobulinemia tranzitorie a copilului.
— Imunodeficiențe obișnuite cu deficit predominant al celulelor B.
— Imunodeficiențe cu tulburări predominante ale celulelor T.
— Imunodeficiențe cu anticorpi anti-B și T.

II. Defecte predominante ale celulelor ce mediază imunitatea :

— Deficiența în purin-nucleozid-fosforilază.
— Deficiența în adenzin-dezaminază.
— Imunodeficiențe severe combinate :
— disgenezia reticulară ;
— număr scăzut de limfocite T și B ;
— număr scăzut de limfocite T și normal de B ;
— sindromul lipsei de limfocite.
— Imunodeficiența cu răspuns neobișnuit la virusul Epstein-Barr.

III. Imunodeficiențe asociate cu alte defecte congenitale :

— Deficiența în 2-transcobalamina.
— Sindromul Wiskott-Aldrich.
— Ataxie-telangiectazie.
— Sindromul Di George.

Pentru medicul dermatolog mai utilă pare să fie clasificarea propusă de Mease, Ocht și Wedgwood (34), care le împarte astfel :

— Sindroame cu deficit de anticorpogeneză.
— Imunodeficiențe de origine celulară.
— Imunodeficiențe mixte.
— Imunodeficiențe prin tulburări de fagocitare.
— Imunodeficiențe prin tulburări ale complementului.

În descrierea noastră, vom utiliza această din urmă clasificare.

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL DEFICIENȚELOR IMUNE

În fața unui bolnav suspect de o imunodeficiență primară se începe, după Legal și colab. (30) prin următoarele probe de laborator : hemograma completă, IDR la PPD, cercetarea limfocitelor T și B, dozarea de imuno-

globuline. Dacă în cadrul acestor probe apar unele modificări, se trece la efectuarea bilanțului imunologic, acesta constând în (18, 20, 34) :

- electroforeza serului și dozarea gammaglobulinelor ;
- prezența de paraproteine serice ;
- teste radioimunologice pentru dozarea IgE ;
- număratoarea limfocitelor T și B, cu determinarea raportului

T_h/T_s ;

- testări la paleoantigeni și la fitohemaglutinină, pentru cercetarea imunității mediată celular ;
- teste de cooperare între limfocitele T și B ;
- dozări de enzime celulare : adenzin-dezaminaza și purin-nucleozid-fosforilază ;

- dozarea complementului și a fracțiunilor sale ;
- studiul fagocitelor : testul la nitrobleutetrazolium (MTB), teste pentru chimiotactism sau pentru chimioluminescență etc.

Asocierea unor anomalii de laborator care trădează o tulburare a imunității cu unele simptome clinice ușurează diagnosticul (7). Astfel, asocierea de tulburări imune cu hipoparatiroidism, anomalii faciale și displazii cardiovasculare pledează pentru sindromul Di George ; tulburări imune, telangiectazii, ataxie și creșteri ale alfa-fetoproteinei pledează pentru ataxie-telangiectazii ; trombopenie, eczemă și modificări imunitare pentru sindromul Wiskott-Aldrich ; anemie de tip hipoplastic pentru deficit de imunoperoxidază ; hipoparatiroidism și leziuni cutaneo-mucoase de tip micotic pledează pentru candidomicoză cronică familială ; boala celiacă, tulburări imune, reacții specifice la transfuzii pentru deficit de IgA ; prezența de timom, eozinopenie și anemie aplastică pentru imunodeficiență de origine timică ; albinismul parțial cu tulburări imunologice pentru sindromul Chediak-Higashi etc.

Pentru diagnosticul de deficiențe imune genetice este utilă și anamneza care poate depista în familie : boli autoimune, infecții cronice recidivante, complicații apărute la copii după vaccinare, prezența de accidente posttransfuzionale, de cancere multiple sau căsătorii consanguine etc.

În ultimii ani, în domeniul imunodeficiențelor imune s-a făcut un mare număr de descoperiri. În cele ce urmează, vom trece în revistă principalele noutăți apărute în acest nou și interesant capitol de patologie.

I. SINDROAME CU DEFICIT AL ANTICORPOGENEZEI

Afecțiunile cuprinse în acest grup se datoresc unor tulburări apărute la nivelul limfocitelor B. Este cel mai mare grup de afecțiuni imunitare genetice cuprinzând aproape 50% din aceste afecțiuni.

— *Agammaglobulinemia și hipogammaglobulinemia congenitală* (boala Bruton)

Debutul congenital constă în lipsa de maturare a limfocitelor B (blocare la nivelul 7), acestea nefiind capabile să mai producă anticorpi. Boala începe să apară din luna a VI-a (cînd dispar imunoglobulinele transmise de la mamă) prin infecții stafilococice cutanate cu caracter recidivant, infecții streptococice grave repetate, abcese cutanate, apariția de veruci vulgare diseminate (34). În afară de infecțiile cutanate, se întâlnesc frecvent și diverse infecții viscerale : pneumopatii acute, pleurizii purulente, bronșite, sinuzite, otite medii supurate, enterite acute febrile, artrite supurate, meningite, septicemii. Frecvent aceste infecții



sînt produse de stafilococi și pneumococi, mai rar prin streptococi și enterococi. Infecțiile virotice și fungice nu sînt cu nimic deosebite de cele întîlnite la persoanele normale. Amigdalele sînt mici și nu dezvoltă niciodată vegetații adenoide (7). Cele mai frecvente infecții sînt cele pulmonare, deseori acestea fiind produse de *Pneumocystis carinii* și avînd în 60% din cazuri o evoluție mortală.

Probele de laborator arată (31) :

— Scăderi importante sau absența imunoglobulinelor IgG și IgM (mai puțin IgA).

— Plasmocitele circulante sînt absente sau foarte scăzute.

— Limfocitele B sînt absente în sângele periferic și ganglionii limfatici.

— În sânge se găsește o limfopenie, mai mult sau mai puțin importantă.

— Lipsa apariției de anticorpi antibacterieni în sânge după diverse stimulări (fenomenul de paralizie imunologică).

— Pe electroforeză, reducere considerabilă sau absența gammaglobulinelor, fenomenul persistînd mai multe luni.

Etiologie. Defect genetic transmis X-linkat în mod recesiv (boala se întîlnește numai la sexul bărbătesc, femeile transmitînd boala fără a avea manifestări clinice).

— Evoluția gravă fără tratament, majoritatea cazurilor decedînd de mici prin infecții severe. Tratați corect, acești bolnavi pot ajunge la vîrsta adultă, fără a depăși însă 30 de ani (7).

— Tratamentul constă în administrarea lunară de gammaglobuline în doză de 100 mg/kilocorp. În caz de infecții grave, perfuzii cu gammaglobuline 400 mg/kilocorp, o dată la 2—3 săptămîni, în asociație cu antibiotice.

— Prevenirea se poate face prin diagnostic intrauterin, în săptămînilor 16—20 de sarcină, prin constatarea absenței limfocitelor B în sângele fetal (7).

Tulburări imune cu hiper-IgG și deficiență de IgG și IgA

Este considerată o formă particulară de boală Bruton (34). Din punct de vedere dermatologic, se caracterizează printr-o predispoziție la apariția de veruci vulgare generalizate ca și alte infecții cu virusul papilomului uman (7). De asemenea, la acești copii apar frecvent ulcerări ale cavității bucale, acestea fiind mai puțin dureroase. Se mai citează apariția mai frecventă a unor proliferări maligne ce au la bază celule producătoare de imunoglobuline. Infecțiile bacteriene sînt, de asemenea, mai frecvente și mai grave decît la persoanele normale (22).

Laboratorul arată următoarele modificări (31) :

— Lipsa dezvoltării foliculilor în structurile limfoide ale organismului.

— Plasmocitele (care sintetizează IgG) sînt mult crescute.

— Absența în ser a IgG și IgA și creșteri importante ale IgM.

— Examenul hematologic arată o neutropenie persistentă, trombopenie și anemie hemolitică.

— Se găsesc numeroase celule plasmocitoide, care secretă IgM.

Etiologie. Boala se transmite recesiv X-linkat. Mecanismul intim al bolii nu este elucidat. Se crede că la nivelul limfocitelor B sînt absente unele enzime care participă la producerea imunoglobulinelor G și A. Linia de elaborare a IgM rămînînd activă, se produce la acest nivel o secreție crescută, compensatoare.

Agammaglobulinemia cu expresie variabilă

Este produsă prin tulburări ale maturăției celulelor limfocitare B. Limfocitele B există în sînge, dar produc o cantitate foarte mică de anticorpi (tulburări imunitare la nivelul 8). Nu este exclusă și o deficiență a plasmocitelor în secreție de anticorpi (tulburări imunitare la nivelul 10) sau prezența unor tulburări la nivelul 11 (34).

— Deficiențe disociate în imunoglobuline

Din această categorie fac parte mai multe afecțiuni :

— Deficiența selectivă în IgA : este una dintre cele mai frecvente deficiențe imune primare. Nivelul IgA este scăzut sub 5 mg/dl. Se manifestă (34) prin infecții cronice și recidivante, tendința la reacții alergice (mai ales eczeme), tendința la boli autoimune și de afecțiuni maligne. De asemenea, acești bolnavi fac mai frecvent boala Behçet și infecții ale mucoaselor sau ale tubului digestiv. S-a mai descris apariția frecventă a fenomenului Raynaud, vascularite și boala lupică (31).

Analize de laborator :

— Reducerea concentrației serice a IgA.

— Limfocitele B sînt în cantitate normală, de aceea se presupune că boala ar apărea prin incapacitatea limfocitelor B de a secreta IgA (22).

— Prezența de anticorpi anti-IgA se constată în unele cazuri.

— Imunitatea celulară este normală (3).

Etiologie. Boala are un caracter familial, transmitîndu-se în mod autozomal-dominant. Genele patologice pentru această boală se găsesc pe cromozomul 18, care poate avea unele anomalii morfologice. Mecanismul intim al bolii nu este bine precizat. Prezența de anticorpi anti-IgA, întîlnită mai ales la cazuri cu dermatită atopică atestă existența acestui mecanism cel puțin pentru o parte din cazuri. După alți autori, ar exista un deficit al comutării IgM în IgA. S-a atras atenția (3) că acești bolnavi au contraindicații pentru tratamente cu gammaglobuline, acestea putînd declanșa procese autoimune ce duc la instalarea de poliartrite evolutive, dermatomiozite sau anemii hemolitice.

Evoluție mai puțin gravă decît boala Bruton, bolnavii putînd supraviețui pînă la 60—70 de ani.

Tratament. Nu există un tratament specific al acestei boli. În caz de apariție a unor procese patologice, se va aplica un tratament al acestora.

Deficiența selectivă de IgM este rar întîlnită. Acești bolnavi au tendința de a face diverse afecțiuni autoimune (34).

Agammaglobulinemia recesivă autozomală se manifestă asemănător cu boala Bruton. Biologic se caracterizează prin lipsa de imunoglobuline pe toate liniile. Limfocitele B și plasmocitele sînt absente. Deficitul ar fi localizat la nivel 7. Se transmite recesiv-autozomal, boala fiind întîlnită atît la băieți cît și la fete.

— *Hipogammaglobulinemia cu deficiențe ale hormonilor de creștere* (imunodeficiența de acondroplazie, nanism cu membre scurte). Se manifestă prin defect funcțional al limfocitelor B asociat cu insuficiența hormonilor de creștere : statură mică, întârzieri în osificarea cartilagiilor, hipogonadism etc. Defectul imun duce la apariția unor infecții cutanate, grave, mai ales virotice (varicela).

Pielea face falduri, mai ales pe ceafă și la extremități. Defectul ar fi situat la trecerea limfocitelor pre-B cu celule B mature (nivel 7), de unde apariția limfopeniei și agammaglobulinemiei (18). După alți autori ar fi vorba de o hipoplazie timică (43). Se pare că se transmite autozomal-recesiv (18).

Deficiența selectivă de IgG dă mai rar infecții cutanate și mai frecvent infecții ale căilor respiratorii.

Absența asociată de IgG și IgA se manifestă clinic tot prin infecții grave, recidivante.

Absența asociată de IgA și IgM cu simptome asemănătoare.

III. IMUNODEFICIENȚE DE ORIGINE CELULARĂ (anomalii ale limfocitelor)

Tulburări ale funcțiilor limfocitelor T pot apărea prin deficit al celulelor sușe (nivel 1), al precursorilor seriei limfocitare (nivel 2), al precursorilor limfocitelor T (nivel 3), al precursorilor celulelor timice (nivel 5), al celulelor posttimice (nivel 4), al celulelor T mature (nivel 11). Dintre cele mai cunoscute afecțiuni din această categorie cităm (31) :

— *Disgenezia reticulară* sau lipsa de dezvoltare a celulelor sușă. Datorită lipsei celulelor sușă în măduva osoasă nu apar limfocite și granulocite, acestea fiind lipsă și în sângele periferic. Primele simptome apar curând după naștere prin infecții cutanate și respiratorii grave sau diaree rebelă la tratament (31).

Probele biologice arată :

— leucopenie severă cu reducerea considerabilă atât a limfocitelor cât și a leucocitelor ;

— punctia medulară arată o diminuare impresionantă a celulelor seriei albe ;

— imunograma evidențiază o scădere importantă a imunoglobulinelor mai ales a IgG ;

— histoenzimologic, limfocitele periferice au o reducere a adenozin-desaminazei.

Examenul anatomopatologic arată hipoplazie timică, cu absența corpusculilor Hassall și reducerea limfocitelor în timus, ganglionii limfatici, splină și colon.

Etiologie : Boala se transmite autozomal-dominant.

Evoluție. Există o mare varietate de forme clinice, unele fiind foarte ușoare bolnavii pot ajunge la maturitate și lăsa urmași.

Hipoplazia cartilaj-păr cu tulburări imunologice (condrodisplazia metafizară tip Mc Kusick) asociază nanismul cu membre scurte cu anomalii ale scheletului, tulburări pilare și deficiențe imunologice.

Din punct de vedere imunologic întâlnim : neutropenie cu limfopenie, reducerea reactivității cutanate la diverse antigene, diminuarea răspunsului limfocitar la fitohemaglutinină. Imunoglobulinele serice sînt

normale. Bolnavii au părul fin și rar. Fac infecții cutanate grave și recidivante. Afecțiunea se transmite autozomal-recesiv (31).

Tratamentul se face prin transplant de timus sau prin administrare de timostimulină ori prin diferite extracte timice.

Agammaglobulinemia congenitală cu alimfocitoză (agammaglobulinemia de tip elvețian, limfopenia familială atipică)

Se manifestă din primele săptămâni de viață prin procese infecțioase. La nivelul pielii apar candidomicoze diseminate cutaneo-mucoase, streptococii și stafilococii cutanate (mai ales abcese miliare ale nou-născutului). Se mai semnalează creșterea frecvenței eczemei și erupții eritematoase generalizate. Se mai asociază tulburări digestive rebele la tratament și infecții recidivante ale aparatului respirator și auditiv, deseori cu stări septicemice. Probele de laborator arată (31) :

— Scăderea limfocitelor în singele periferic, mergind pînă la alimfocitoză.

— Imunograma arată o prăbușire a IgM, IgG și IgA.

— Examenul histologic arată hipoplazie timică, lipsa corpusculilor Hassall și absența limfocitelor în timus (timocitele fiind prezente). Foliculii sînt absenți în ganglioni.

— Medulograma evidențiază absența totală a limfocitelor.

Etiologic este vorba de o boală genetică ce prezintă 3 forme clinice :

— o formă transmisă autozomal-recesiv (care este cea mai frecventă, fiind însoțită de absența enzimei adenzin-desaminază) ;

— o formă X-linkată ;

— o formă cu transmitere autozomal-dominantă.

La baza tulburărilor pare să fie o anomalie timică (nivel 4), celelalte modificări fiind secundare.

Boala are o evoluție gravă. Transfuzia de sînge dă rezultate, dar și reacții de tip „grefă contra gazdă”. Vaccinările pot da complicații : vaccină generalizată sau „becegide”. Cea mai mare parte din cazuri au o evoluție fatală.

Tratamentul modern prin transplant de măduvă osoasă dă rezultate bune.

Agammaglobulinemia congenitală cu alimfocitoză legată de sex (sindromul Gitlin)

Este considerată o formă clinică a agammaglobulinemiei de tip elvețian. Se manifestă clinic prin infecții cutanate piococice și candidomicoze cutaneo-mucoase recidivante. Se pot asocia infecții pulmonare, otice, sinuzale, digestive etc. Există două forme clinice : una transmisă recesiv X-linkat și alta transmisă autozomal-dominant. Evoluția este mai blîndă decît în forma elvețiană. Tratamentul este asemănător.

Sindromul Di George (aplazia timică)

Se datorește acțiunii unei noxe nocive în cea de a 12-a săptămîină de sarcină asupra celui de al 4-lea arc branhial (nivel 4), ducînd la aplazia timusului și a glandelor paratiroide (31).

Manifestări clinice. Tendința la infecții grave și recidivante la scurt timp după naștere. Acestea sînt cutanate (strepto-stafilococice sau candidozice), respiratorii și digestive.

Hipoparatiroidism congenital, cu tetanie neonatală, cu stări convulsive ce răspund la calciu fiind rezistente la fenobarbital. Se asociază malformații ale unor organe ce derivă din cel de al 4-lea arc branhiat: hipertelorism, micrognație, fante palpebrale mongoloide, „gură de pește”, urechi malformate (mici, și jos implantate), fistule traheo-esofagiene, malformații vasculare etc.

Probe biologice: absența limfocitelor T (limfocitele B fiind normale), prăbușirea testelor de imunitate celulară, răspunsul imunologic negativ la vaccinuri, hipocalcemie și hipofosfatemie din primele luni de viață.

Examenul anatomopatologic descoperă aplazia timusului și a glandelor paratiroide. Biopsia ganglionară arată slaba dezvoltare a centrilor germinativi cu un număr redus de limfocite mici.

Etiologie. Este vorba de o embriopatie care poate apărea sporadic sau care se transmite ereditar (34). Afectarea arcurilor branhiale 3 și 4 duce la lipsa de dezvoltare a timusului și a limfocitelor T cu tulburările imunitare consecutive. Sînt forme sporadice și forme ereditare transmise autozomal-recesiv (pusă la îndoială de unii autori). Există două forme clinice: sindromul Di George complet (cu aplazie timică și paratiroidiană), și sindromul Hong-Good (cu hipoplazie timică și hipoparatiroidism).

Evoluția este gravă cu deces timpuriu (în jurul vârstei de 6 ani).

Tratamentul este puțin eficient. Se administrează hormoni sau extracte timice. Calciul este util pentru crizele convulsive (43).

Tulburări imunitare prin deficit de adenzin-dezaminază (ADA)

ADA este o enzimă a metabolismului purinic care catalizează conversia adenozinei în inozină. Defectul duce la acumularea de dezoxiadenozină și dezoxiadenozintrifosfat la nivelul celulelor și inhibă astfel sinteza de acid adenozintrifosforic, de acid adenozin-monofosforic ciclic precum și reacțiile de metilare ale acidului ribonucleic și dezoxiribonucleic. Sînt astfel interesate celulele cu mare capacitate de reproducere (43). Timocitele sînt celule cu mare sensibilitate la acest metabolism viciat. În felul acesta, seria limfocitară este inhibată și apar tulburări ale funcțiilor de apărare manifestate prin infecții grave și recidivante, mai ales cu *Candida albicans*. Laboratorul arată limfopenie, reducerea imunității celulare și umorale și absența ADA la nivelul limfocitelor. Boala se transmite recesiv-autozomal cit și X-linkat. Tratamentul se face prin transplant de măduvă osoasă. Sînt utile gammaglobulinele i.v. în doză de 100—400 mg/kilocorp, în caz de infecții bacteriene sau virotice. Se poate pune diagnosticul antenatal al bolii prin examen enzimologic al sîngelui fetal.

Tulburări imunitare prin deficiențe în inozinofosforilază și în purin-nucleotid-fosforilază

Lipsa congenitală a acestor două enzime celulare duce la acumularea de dezoxiguanozină și de dezoxiadenozintrifosfat. Aceste substanțe au acțiune toxică pe protimocite și pe limfocitele T mature, acestea nemai-

putînd exercita acțiunea lor imunitară. Apare astfel susceptibilitate la infecții bacteriene, virotice, fungice sau parazitare. Boala are o evoluție gravă. Defectul este localizat pe cromozomul 14 și se transmite autozomal-recesiv (43). Evoluția bolii este asemănată de Rosen (41) cu a SIDA-ei.

Deficitul de transcobalamină II, care asociază hipogammaglobulinemie, tulburări hematologice și gastrointestinale.

Se transmite autozomal-recesiv. Se tratează cu vitamina B₁₂.

Imunodeficiența cu limfopenie (sindrom Nezelof)

Este un sindrom imunologic caracterizat prin lipsa de răspuns al imunocitelor la stimuli antigenici, determinată de o lipsă de dezvoltare a timusului (6). Se manifestă prin infecții grave ce apar în primele săptămîni de viață. Pot apărea infecții piococice, fungice sau virotice (herpes și varicela generalizată). Bolnavii au o rezistență scăzută la toate infecțiile (34). Este posibilă și infecția aparatului respirator cu *Pneumocystis carinii*.

Laboratorul arată limfopenie și hipoplazie limfoidă în diferite organe. Gammaglobulinele sînt normale. Răspunsul prin anticorpi la diverși stimuli antigenici este nul (31).

Tratamentul este puțin eficient. Unele rezultate se obțin cu factorul timic seric și cu factorul de transfer (31). S-a mai utilizat timozina și timopēctina dar mai ales transplant de măduvă osoasă.

III: IMUNODEFICIENȚE MIXTE

În această categorie intervin atît tulburări ale anticorpogenezei cît și tulburări ale imunocitelor. Aici intră:

— *Sindromul Aldrich* (imunodeficiența cu trombopenie și eczēmă) care asociază tulburările imunitare cu trombopenie și eczēmă. Tulburările imunitare apar din luna a 6-a prin infecții grave și recidivante cu piococi, virusuri, fungi sau paraziți. La nivelul pielii apar infecții streptostafilococice, candidomicozice, infecții virotice (herpes sau varicela generalizată, veruci generalizate). Mai pot apărea infecții rino-sinuzale, otice, pulmonare etc. (16).

— Eczema apare de la trei luni avînd localizare la față și în pielea capului, luînd uneori aspectul eczemei seborice. Are tendința la generalizare, trecînd frecvent în eczema cronică sau luînd aspect de eczēmă atopică. Unele cazuri iau forma de eritrodermie ichtioziformă. Două caractere sînt specifice pentru această eczēmă: suprainfectarea lor frecventă și tendința de a se asocia cu peteșii, echimoze și hematoame (16).

— Modificările hematologice apar în primele zile de viață (uneori mai tîrziu spre vîrsta de doi ani). Se manifestă prin hemoragii digestive (scaune sanguinolente, hematemeze), epistaxis, hemoragii cutanate (purpure, echimoze cutanate), cerebro-meningee etc.

Exame de laborator: trombopenie, leucopenie majoră, eozinofilie (pînă la 45%), anemie hipocromă, tulburări ale imunității celulare, reducerea limfocitelor T, diminuarea anticorpilor circulanți etc.

Etiologie. Boală ereditară transmisă recesiv X-linkat. Numai băieții fac boala, femeile putînd să-și transmită gena patologică, deoarece ele prezintă tulburări clinice minore: trombopenie, tendința la sîngerări, accidente alergice etc. Tulburările imunologice s-ar datora unei deficiențe în recunoașterea antigenelor și eliberarea de anticorpi (57).

Evoluție gravă, durata medie de viață fiind de 6 ani. Deces prin infecții sau hemoragii. La 12% din cazuri apar procese proliferative maligne.

Tratamentul este complex. Se obțin rezultate prin corticoizi (mai ales în cazurile cu eczeme), asociați cu antibiotice, în caz de infecție. Trombopenia nu este influențată de corticoizi (57). Se mai utilizează imunomodulatoare și gammaglobuline (în infecții grave). Transplantul de măduvă osoasă ar da rezultate bune.

Prevenirea este posibilă azi prin diagnosticul intrauterin al bolii, în singele fetal putînd fi evidențiate la microscopul electronic trombocite mici, specifice (6).

Ataxie-telangiectazie (sindromul Louis-Barr)

Se caracterizează prin ataxie cerebeloasă, telangiectazii cutanate și oculare, deficiențe imune, fotosensibilitate și frecvența crescută a neoplaziilor.

Simptome. La naștere, copilul pare normal. Ataxia cerebeloasă se manifestă atunci cînd copilul începe să meargă. Mai tîrziu se asociază disartria și sindroame extrapiramidale (40). Telangiectaziile apar începînd de la 2—5 ani și au localizare pe față, dosul miinilor, pe ceafă etc. Uneori sînt discminate, altele sînt dispuse numai pe zonele expuse luminii UV. Telangiectaziile oculare sînt deseori primele manifestări ale bolii. Fotosensibilitatea este evidentă, accentuînd telangiectaziile și ducînd uneori la apariția de keratoze actinice, bazilioame, verucozități sau atrofii cutanate (8).

Predispoziția la infecții se manifestă mai ales prin infecții nazo-sinuzale, optice și pulmonare, acestea fiind grave, cronice și recidivante. La 18% din cazuri apar neoplazii: limfoame și carcinoame localizate în diverse organe.

Probele de laborator arată scăderea sau absența IgA, IgE și IgG. Este prezentă macroglobulina IgM.

Imunitatea celulară este deficitară. Limfocitele T helper sînt reduse ca număr (12). Creșterea în ser a alfa-fetoproteinei constituie un adevărat marker pentru această boală (23). La nivelul fibroblastilor se înîilnesc rupturi cromozomiale. Se constată o mare sensibilitate a limfocitelor și fibroblastelor la radiația UV (ca în *Xeroderma pigmentosum*).

Etiologie. Boala se transmite autozomal-recesiv (51). La baza tulburărilor imunitare stă hipoplazia întregului aparat imunitar în special hipoplazia timusului (52).

Evoluția este gravă, mare parte din bolnavi decedînd pînă la vîrsta de 10—12 ani (12). Frecvent apar neoplazii (40) la vîrste mici (sub 15 ani).

Tratamentul constă în combaterea infecțiilor prin antibiotice asociate cu administrarea de gammaglobuline (41).

Prevenirea se poate face prin depistarea heterozigoților și prin diagnosticul intrauterin al bolii prin metoda culturii de fibroblaste. Pe acestea se observă modificările cromozomiale și modificările produse prin expunerea la UV (57). Prezența alfa-fetoproteinei în serul fătului aflat la 18—20 săptămîni, precizează diagnosticul.

Amnezia imunologică (limfopenia episodică cu limfocitotoxine).

Boala se caracterizează prin infecții cutanate grave și recidivante, limfopenie pasageră și absența memoriei imunologice (34).

Clinic, apar infecții cutanate grave și recidivante (herpes profuz, stomatite herpetice, celulite streptococice întinse), infecții otice și pulmonare.

Probele de laborator arată limfopenie pasageră, imunitatea celulară prăbușită și mai ales absența memoriei imunologice (limfocitele sensibilizate pierd, după un timp, capacitatea de a produce anticorpi la contactul cu antigenul specific).

În serul acestor bolnavi se întâlnește un factor limfocitotoxic a cărui natură nu a fost încă elucidată.

Boala se transmite autozomal-recesiv.

IV. IMUNODEFICIENȚE PRIN TULBURĂRI DE FAGOCITOZA ȘI ALTE DEFECTE LEUCOCITARE

Date generale. Fagocitoza neutrofilelor este influențată de factori extrinseci și factori intrinseci (37).

Factorii extrinseci se caracterizează prin faptul că prezența lor este necesară pentru efectuarea fagocitozei: anticorpii, unele fracțiuni ale complementului, unele gammaglobuline. Lipsa acestor factori oprește fagocitoza, adăugarea lor o favorizează.

Factorii intrinseci sînt enzime ale fagocitelor: glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza, mieloperoxidaza, fosfataza alcalină, citocromul C, peroxidaze etc.

Chimiotactismul leucocitar este și el influențat de zinc sau seleniu.

Din această categorie de afecțiuni fac parte următoarele:

— Boala cronică granulomatoasă (sindromul Bridge-Good-Berendes).

Se caracterizează prin infecții grave, incapacitate de fagocitare a neutrofilelor, leucocitoza și formarea de noduli granulomatoși la locul infecției.

Simptome. Primele manifestări apar în primul an de viață prin infecții cutanate de tip piodermită sau abcese cutanate multiple, prin eczeme (ce au tendința de a se suprainfecta), micoze cutanate trenante.

Se asociază adenopatii satelite leziunilor cutanate, ce au tendință de a supura. Se mai pot întâlni infecții otice, rino-sinuzale, pulmonare, osoase, articulare, septicemii etc. (19, 58). Se asociază hepato-splenomegalii etc. Specific pentru această boală, este vindecarea dificilă și ușurința recidivelor (27).

Probe de laborator (19). Proba la nitrobleuterazolium (NTB) pozitivă, leucocitoză, VSH crescut, creșteri ale IgE, hipergammaglobulinemie. Examenul histologic evidențiază prezența de granuloame la nivelul organelor afectate (10, 36, 37).

Etiologie. Boală genetică transmisă recesiv X-linkat (la 66% din cazuri), dar și autozomal-recesiv (la 34% din cazuri).

Boala s-ar datora incapacității de fagocitare a neutrofilelor și monocitelor. În realitate, aceste celule fagocitează agenții patogeni dar nu pot să-i distrugă (efect Killer defect). Substratul biochimic nu este perfect elucidat. Au fost incriminate: deficiența a NADPH-oxidazei; a glutathion-peroxidazei, a citocromului b-245 și b-558 etc. (26). Lipsa acestor enzime face să apară o deficiență a metabolismului oxidativ celular (9) care reduce funcția Killer a celulei. Alte cercetări au demonstrat o reducere a receptorilor de suprafață a acestor celule pentru C₃b (32), prezența lui C₃b pe suprafața celulei facilitînd fagocitoza.

Evoluție gravă, o parte din cazuri decedînd încă din copilărie (32).

Tratamentul se face prin perfuzii cu masă leucocitară (10). Unele rezultate s-au obținut și prin transplant de măduvă osoasă. Administra-

rea de gammaglobuline nu dă rezultate (10). Prevenirea este posibilă prin diagnostic intrauterin în săptămânile 16—20, neutrofilele fetale fiind examinate prin testul la NTB. Mamele heterozigote pot fi depistate prin acest test (5).

— *Sindromul Job* (sindromul infecțiilor recidivante cu hiper-IgE). Se manifestă prin infecții cutanate (cu formarea de abcese reci), erupții eczematiforme, infecții respiratorii recidivante, creșteri ale IgE (30). Debutează în prima copilărie prin erupții cutanate de tip eczematiform urmate de abcese reci cutanate sau ganglionare, pline de puroi, fără reacție inflamatorie în jur. Formarea abceselor se poate însoți de febră și leucocitoză. Se asociază sinuzite și otite supurate ce necesită intervenții chirurgicale căpătate sau infecții pulmonare trenante și recidivante (41).

Examenul de laborator arată creșteri ale IgE, defecte ale chimiotactismului leucocitar (detectat prin testul la cazeină), reduceri ale funcțiilor limfocitelor T supresoare.

Boala se întâlnește mai frecvent la fete cu părul roșu și se transmite autozomal-recesiv. Are o evoluție trenantă, cu multiple complicații septice și posibile decese (15).

Tratamentul este dificil. Infecțiile se tratează prin cure prelungite de antibiotice dar nu există un remediu al defectului leucocitar.

— *Sindromul Buckley* (hiperimunoglobulinemia E)

Se aseamănă clinic cu sindromul Job, de care se deosebește însă prin prezența hipereozinofiliei sanguine și al hiperhistaminemiei serice, defectul chimiotactismului leucocitar fiind produs prin exces de histamină (14). Altă trăsătură particulară a acestui sindrom este răspunsul favorabil al leziunilor eczematiforme la cromoglicat disodic sau la ketotifen (care combat histaminemia), asociate cu corticosteroizi (15, 25, 41).

Cu toate că s-a dovedit caracterul familial al bolii modul ei de transmitere nu a fost încă dovedit.

— *Sindromul Chediak-Higashi* (albinismul cu granule gigante în leucocite). Afecțiune care asociază albinismul (cutanat sau ocular) cu tulburări hematologice și deficiențe imunologice importante.

Albinismul poate fi generalizat sau numai parțial (pete decolorate pe torace, gât sau umeri, păr decolorat parțial sau total). Uneori există și un albinism ocular cu irisul albastru-cenușiu și pupilele cu o tentă roșiatică la care se asociază nistagmus și fotofobie.

Modificările hematologice constau în neutropenie, leucocitele prezentând în interiorul lor niște granule gigante peroxidazo-pozitive și azurofile, cu nucleu picnotici. Concomitent se întâlnesc tulburări importante ale chimiotactismului și fagocitozei neutrofile. Mai pot apărea trombocitemii și anemii, adenopatii, hepatosplenomegalii.

Tulburările imunologice constau din apariția unor infecții grave strepto-stafilococice încă din primele săptămâni după naștere, aceste infecții fiind deseori fatale. Dealtfel, acești copii nu depășesc niciodată vârsta de 10 ani, cele mai frecvente decese având loc în primele luni de viață. Frecvent se dezvoltă proliferări maligne limforeticolare.

Boala se transmite autozomal-recesiv.

Tratamentul se face prin perfuzii cu masă leucocitară.

— *Candidomicozele cutaneo-mucoase familiale*

Printre infecțiile cutaneo-mucoase cu *Candida albicans*, unele au caracter familial având tendința la generalizare, caracter recidivant și

rezistență la tratament. Aceste infecții evoluează pe un teren cu tulburări de origine genetică ale imunității (50).

În cadrul acestui grup de afecțiuni au fost descrise următoarele forme clinice (39) :

— *Candidomicoza cutaneo-mucoasă cronică familială*, la care infecția micotică apare înaintea vârstei de 3 ani ca o infecție candidozică banală dar care persistă și se întinde interesând unghiile, mucoasele și zone întinse tegumentare. Se dezvoltă leziuni hiperkeratozice, crustoase și granulomatoase. Pe parcurs se pot asocia și infecții cu dermatofiti (24, 44).

Investigațiile de laborator depistează mai multe tulburări imunologice dar pînă în prezent nu s-a putut izola un tablou imunologic specific pentru această boală. Au fost astfel întîlnite (24, 39, 44) : tulburări ale imunității celulare, prezența factorului de inhibare a migrării limfocitelor ; deficiența unui factor plasmatic care inhibă acțiunea Killer a *Candidei albicans* (18) ; anomalii ale chimiotactismului monocitar și a acțiunii Killer a monocitelor (56) ; anomalii în funcția unor fracțiuni ale complementului (59), deficiențe ale metabolismului fierului (24) întîlnite la 1/3 din cazuri.

— Deficit de IgA (dar numai o parte din cazuri).

La 25—40% din cazuri nu se găsesc însă nici un fel de tulburări imunitare.

Etiologie. Defect genetic transmis la o parte din cazuri autozomal-recesiv la o altă parte autozomal-dominant.

Evoluția cronică cu leziuni cutanate și mucoase întinse, dar care nu împiedică dezvoltarea normală a individului. După pubertate, cea mai mare parte din leziuni se vindecă (56).

Tratamentul este complex, local și general. Cele mai bune rezultate se obțin prin antifungicele administrate pe cale generală : Ancotyl, Amfotericina B, Ketocônazole etc. Există însă tendința la recidive după întreruperea tratamentului.

— *Candidomicoza cutaneo-mucoasă cronică cu susceptibilitate la infecții*. Se deosebește de forma precedentă prin predispoziția la infecții severe bacteriene și virotice însoțite de anomalii ale sistemului imun. Leziunile cutanate iau deseori aspectul granulomatozei candidozice, dar la o parte din cazuri se pot asocia și candidomicoze viscerale. Investigațiile imunologice depistează la aceste cazuri diverse anomalii : tulburări ale liniei limfocitare T (agammaglobulinemie elvețiană, boala Nizelof, sindromul Di George etc.).

Boala are o evoluție severă. Cea mai mare parte din cazuri apar sporadic, cazurile familiale fiind mai rare.

Tratamentul asociază antifungicele generale cu proceduri terapeutice ale imunodeficienței (transplant de măduvă osoasă, administrare de extracte sau de hormoni timici etc.) cu rezultate frecvent pasagere (24).

— *Candidomicoza cutaneo-mucoasă cu endocrinopatii*. Debutează sub forma unor tulburări endocrine (hipoparatiroidism, hipoadrenalism, hipotiroidie) pe care se greșează infecția candidozică cu evoluție cronică. Infecția candidozică este în aceste cazuri de regulă limitată : orală, unghială sau cutanată. Corectarea tulburărilor endocrine duce la vinde-

carea infecției micotice (24). Se pare că infecția candidozică persistentă se datorește unor tulburări ale imunității celulare (28) dar și absenței în serul bolnavului a unui factor de inhibare a *Candidei* (24) sau tulburări ale funcției Killer a limfocitelor.

Boala are caracter familial și se transmite autozomal-recesiv.

— *Candidomicoza cronică cu deficit de mieloperoxidază* are ca substrat imunologic absența acestei enzime la nivelul lizozomilor din neutrofile și monocite. Datorită acestui lucru apar tulburări în funcțiile de apărare a acestor celule împotriva fungilor dar și a unor agenți bacterieni (24).

— *Candidomicoza cronică cu deficit al chimiotactismului monocitar*. Acest deficit se datorează lipsei de răspuns al monocitelor la acțiunea limfokinelor (54, 56, 59).

— *Neutropenia cronică familială* se manifestă sub formă de infecții grave și rezistente la tratament cu localizare cutanată, bucofaringiană, anală sau pulmonară (24). Se asociază cu o neutropenie sub $1\,000/\text{mm}^3$. Au fost delimitate trei forme clinice :

— sindromul Kostmann, unde neutropenia se asociază cu infecții stafilococice grave (furuncule), otite supurate sau infecții pulmonare ;

— sindromul Shwachmann, unde neutropenia și infecțiile cutanate se asociază cu insuficiența pancreatică ;

— neutropenia asociată cu alte defecte imune congenitale : deficiența în IgA, ataxie-telangiectazie etc.

Mecanismul de apariție a bolii este necunoscut. Acești bolnavi au tendința de a face proliferări limforeticulare maligne sau anemii.

— *Tulburări ale aderenței neutrofilului*. Aderența neutrofilului este primul răspuns al procesului imun. Acest proces este controlat de lactoferina neutrofilelor și de AMP-ciclic. Datorită acestui defect apare o incapacitate de apărare la infecții, asemănătoare cu cea din boala granulomatoasă.

— *Anomalii de deformabilitate ale neutrofilului* (25). Această anomalie se asociază frecvent cu tulburări imunitare sau alte afecțiuni genetice (sindrom Chediak-Higashi, boala granulomatoasă, sindromul disfuncțiilor actinice etc.).

— *Anomalii de locomoție ale neutrofilului* (25). Inhibarea locomoției neutrofilului se asociază deseori cu alte afecțiuni genetice însoțite de tulburări imune (sindromul Chediak-Higashi, sindromul Kartagener, defectul congenital al granulelor leucocitare etc.).

— *Tulburări ale migrării neutrofilelor*. Sînt, de asemenea, asociate într-o serie de afecțiuni genetice însoțite de tulburări imunitare. Prezența acestui defect agravează evoluția bolilor genetice pe care le însoțește. S-a descris acest defect în : sindroamele cu hiper-IgE, cu granulomatoza cronică, în hipergammaglobulinemie, în deficitul alfa-macroglobulină, în periodonția juvenilă idiopatică, în ihtioză, în acrodermatita enteropatică etc. (25).

V. IMUNODEFICIENȚE PRIN TULBURĂRI ALE COMPLEMENTULUI

Complementul este un grup complex de proteine ce intervin în majoritatea proceselor imune, ducând la eliminarea antigenelor, agenților microbieni și a celulelor heterologe.

Sistemul complementului este format din 11 proteine care declanșează o serie de reacții enzimatică ce se desfășoară „în cascadă”. Pe măsură ce procesul se desfășoară, intervin sisteme automate de inactivare care inhibă procesul în câteva minute (21). Sistemul este activat de reacțiile antigen-anticorp, acestea declanșând reacțiile fiziologice. Există însă și posibilitatea activării complementului și de alți factori: substanțe polizaharidice (Zimozan, Dextran), endotoxine bacteriene, substanțe rezultate din liza bacteriană, polipeptide alimentare, unele medicamente etc., apărând astfel reacții patologice (calea alternantă a activării complementului). Cele mai cunoscute tulburări ale componentelor complementului sînt:

— *Angioedemul ereditar* (edemul angioneurotic familial, edemul Quincke, ereditar). Se datorește unui defect congenital al C_1 -esterazei. Boala debutează în jurul vârstei de 10 ani (dar și la vîrsta adultă) prin crize de edem Quincke ce nu se însoțesc de erupții urticariene obișnuite. Crizele sînt declanșate de un traumatism fizic sau emoțional și dispar spontan în 3—4 zile (2).

Caracteristic este faptul că erupția edematoasă apare sub forma de plăci nepruriginoase localizate periorbital și peribucal (mai rar la gît și membre) avînd un caracter alb, ferm, lent extensiv, discret dureros. La 20—50% din cazuri (13) se localizează la nivelul laringelui, ducînd la instalarea unor crize de sufocație. În 30% din cazuri interesează tubul digestiv, cu crize ce simulează abdomenul acut. La 8% din cazuri se asociază și alte tulburări alergice: crize urticariene, intoleranțe alimentare sau medicamentoase. Crizele apar la intervale variabile. Aproximativ 25% din cazuri decedează prin sufocare în timpul crizelor (21).

Diagnosticul de laborator se pune pe: scăderea fracțiunilor C_2 și C_4 ale complementului și reducerea considerabilă a inhibitorilor C_1 -esterazei. În timpul crizelor se reduce activitatea hemolitică a complementului și scade numărul bazofilelor (11).

Boala se transmite autozomal-dominant, deseori purtătorii genei patologice fiind clinic normali. Lipsa inhibitorilor C_1 -esterazei face ca aceasta odată activată să rămînă activă punînd în funcție sistemul kininelor și eliberînd astfel substanțe kinin-like sau polipeptide, care declanșează edemul Quincke (11).

Tratamentul de bază îl constituie transfuzia de sînge total sau plasmă care aduce inhibitori ai C_1 -esterazei (13). În ultimul timp, s-au izolat și purificat inhibitorii C_1 -esterazei care pot fi administrați (11). În lipsa acestora, în caz de criză, simptomatologia poate fi stăpînită prin corticizi i.v. și adrenalină (sau noradrenalină). Se mai utilizează: acidul epsilon-aminocaproic (Capromol, Hemocrozol), acidul traxemic (Frenolyse, Exacyl), antagoniști ai Kalicreinei (Antagosan, Imiprol, Zymofren) sau hormoni androgeni de sinteză (Danazol, Stanozolol, Oxymetholone).

— *Deficitul de C_{1q}* (2) se manifestă prin susceptibilitate crescută la infecții, dermatozes eczematiforme cronice, leziuni cutanate de tip lupus eritematos, glomerulonefrite (produse prin complexe imune).

— *Sindromul Agnello-McDuffie* (purpura hipocomplementemică McDuffie). Se datorește prezenței în serul bolnavilor a unei proteine globulina 7s) care precipită fracțiunea C_{1q} a complementului (1), întreținând activarea căii directe a complementului și diminuând fracțiunile C_4 și C_2 (49). Erupția purpurică se aseamănă cu cea din purpura Henoch-Schönlein dar sînt și cazuri cu leziuni polimorfe (leziuni de aspect urticarian, leziuni papulo-nodulare etc.). Erupția se localizează la membrele inferioare și deseori se asociază cu artralгии și tumefacții articulare. După un timp, erupția se remite în mod spontan pentru ca după o vreme să recidiveze (33).

Diagnosticul (1) se pune pe prezența în ser a proteinei 7s (precipitina anti- C_{1q}), scăderea complementului (în special C_2 , C_4 și C_3).

Histologic apar modificări de tip vascularită leucocitoclastică iar la imunofluorescență depozite de imunoglobuline și fracțiuni ale complementului (C_{1q} , C_3 , C_4). Tratamentul cu corticoizi dă rezultate excelente dar nu poate evita apariția recidivelor (33).

— *Deficitul C_{1r}* se manifestă prin erupții cutanate de tip purpuric sau urticarian, prin leziuni de tip lupus eritematos seronegativ sau glomerulonefrite prin complexe imune (2).

— *Deficitul $C_{1s} + C_{1s}$* poate da manifestări de lupus eritematos fără prezența de celule lupice sau de lupus eritematos fără anticorpi anti-nucleari (17).

— *Deficitul de C_4* determină apariția de infecții grave și septicemii, lupus eritematos sau purpură de tip Henoch-Schönlein (21). Lupusul eritematos prin deficit de C_4 prezintă 2 forme clinice: una ce apare din primii ani de viață dar se asociază cu infecții (deseori acești bolnavi decedînd prin septicemii) și altă formă ce apare după pubertate, avînd o evoluție relativ benignă (2, 17).

— *Deficitul de C_2* se întîlnește mai frecvent în grupele HLA-A₂₅, HLA-D₁₈, HLA-DW₂, HLA-B_{7s} (2). În 40% deficitul de C_2 este latent, în 60% au manifestări clinice: de lupus eritematos (discoïd sau diseminat), purpură reumatoidă, dermatomiozite sau vascularite, glomerulonefrite, predispoziție la infecții etc. Se consideră că 5% din cazurile de lupus au deficit de C_2 . Acest lupus are următoarele trăsături: debut precoce, leziuni cutanate sau o fotosensibilitate crescută, anticorpii antinucleari au un titru scăzut, în leziunile din piele se găsesc greu depozite de Ig și C, prognosticul este mai bun. Gena pentru deficitul de C_2 se găsește pe cromozomul 6.

— *Deficitul C_3* se manifestă printr-o mare susceptibilitate la infecții, aproximativ 2/3 din cazuri avînd leziuni cutanate. În apariția infecției ar interveni deficite ale chimiotactismului, ale opsonizării și ale fagocitozei. Gena pentru C_3 se găsește pe cromozomul 19 (2).

— *Deficitul C_5 , C_6 , C_7 și C_8* . Există defecțiuni ale fiecărei fracțiuni dar manifestările clinice sînt asemănătoare. S-a constatat că bolnavii cu aceste defecte fac ușor infecții gonococice, diseminate, printre care și artrite gonococice. Se datorește acest fapt reducerii activității bactericide a serului (2). De asemenea, apar la aceste cazuri infecții diseminate cu meningococ și mai rar lupus eritematos și boli reumatismale.

— *Deficitul în properdină* (2) poate favoriza infecțiile meningococice diseminate printre diferitele organe afectate fiind și pielea (purpura de tip infectios).

CONCLUZII

Tulburările genetice ale sistemului imun interesează, printre alte organe, și pielea, medicul dermatolog fiind deseori confruntat cu astfel de afecțiuni. Deși acest capitol de patologie a fost relativ recent descris, progresele făcute în acest domeniu au fost considerabile, ajungându-se în ultima vreme la descrierea unui număr de 45 de afecțiuni sau sindroame din această categorie. Cu toate că evidențierea unei părți din aceste defecte imunologice necesită investigații de laborator, dificil de apreciat, ele trebuie să fie cunoscute de practicieni deoarece unele dintre ele pot fi diagnosticate relativ ușor, chiar prin metodele clasice de laborator, iar pe de altă parte, în acest mod se creează posibilitatea punerii unui diagnostic de finețe și mai ales posibilitatea indicării unor soluții terapeutice care pot fi salvatoare pentru pacient.

Tulburările genetice ale imunității sînt boli rare, dar raritatea lor se datorește probabil și faptului că nu le cunoaștem și nu le depistăm. Lărgirea cunoștințelor în acest domeniu va duce, fără îndoială, la creșterea prestigiului medicului dermatolog în fața colegilor de altă specialitate, va contribui la lărgirea investigațiilor aplicate în dermatologie precum și la amplificarea arsenalului terapeutic al specialității noastre.

BIBLIOGRAFIE

1. AGNELLO V. și colab. — *Jour. Exp. Med.*, 1971, 136, 2285.
2. ALCALAY M., THOMAS PH. — *Ouest Med.*, 1984, 37, 4, 193.
3. AMMAN A. J., ROTH J., HONG R. — *J. Pediatr.*, 1970, 77, 802.
4. BAEHNER R. L., BAKER L. A., DAVIS J. — *Blood*, 1976, 48, 309.
5. BANDDRUP F., KOCH C., PETRI M. — *Br. J. Dermatol.*, 1981, 495, 1045.
6. BACH F. I. — *Med. Hyg.*, 1983, 47, 78.
7. BANDSIHAGE F. M. — *Rev. Méd. (Liège)*, 1984, 39, 13—14, 566.
8. BARBIERI C. M., BERTANZA C. și colab. — *Bull. Inst. Sieroterap. Milano*, 1985, 64, 3, 232.
9. BERGER M., GAITHER A., FRANCK M. M. — *Clin. Immunol. Rev.*, 1982, 1, 471, 545.
10. BUESCHNER E. I., GALLIN J. L. — *New Engl. J. Med.*, 1982, 307, 800.
11. CABANIER G. — *Bordeaux Méd.*, 1984, 17, 213.
12. CASTAIGON P., GAMBIER J., BRUNET P. — *Presse Méd.*, 1969, 77, 345.
13. CHEVICANT J., BRETON J. — *Ann. Dermatol. Vénéréol. (Paris)*, 1987, 114, 143.
14. DAHL M. V., GREENE W. H. și colab. — *Arch. Dermatol. (Chicago)*, 1976, 112, 1387.
15. DE GRACIANSKY, SCHAISON G. — *Ann. Dermatol. Syphiligr. (Paris)*, 1967, 94, 3, 2, 275.
16. DUMAS R., HAPTMANN G., CHAYON E. și colab. — *Arch. Fr. Pédiatr.*, 1986, 43, 267.
17. FLEISCHER F. A., WHITE R. M., BRODER S. — *New Engl. J. Med.*, 1980, 302, 1429.
18. GALLIN S. I., BUESCHER S. E., BRUCE E. și colab. — *Ann. Intern. Med.*, 1983, 99, 657.
19. GEHA R. S., HYSLOP N. și colab. — *J. Clin. Invest.*, 1979, 64, 385.
20. GIGLI I., JORDAN E. E. — *Congr. Int. Dermat. (Tokio)*, 1982.
21. GOLDSTEIN F. M., KORNSTEIN Y. M. — *Hour. Allergy Cl. Immunol.*, 1985, 75, 472.
22. HARRISON PILISBURY, PETERS S. M. și colab. — *Ann. Allergy*, 1985, 55, 4, 539.
23. HIGGS J. M., WELLS R. S. — *Br. J. Dermatol.*, 1972, 67, 87.
24. HILL R. H., QUIE P. G. — *Lancet*, 1974, 1, 183.
25. HOLMES B., PARK B. H., MALAVISTA A. E. — *New Engl. J. Med.*, 1970, 283, 219.
26. JOHNSTON R. B., REWMANN S. L. — *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1977, 24, 369.



27. KIRKPATRICK C. W., WINDHORST D. B. — Am. J. Med., 1979, 66, 939.
28. KOBAYASHI R. H. și colab. — Pediatrics, 1980, 66, 380.
29. LAURENT J., LAGRUE G. și colab. — Med. Hyg., 1984, 42, 609.
30. LEGAL E. și colab. — Ouest Med., 1981, 34, 1 209.
31. LEW P. D., SOUTHWICK F. S. și colab. — New Engl. J. Med., 1981, 305, 1 329.
32. Mc DUFFIE F. C. și colab. — Mayo Clin. Proc., 1973, 83, 340.
33. MEASE R. I., OCHS H. D., WEDYWOOD R. I. — New Engl. J. Med., 1981, 304, 1 278.
34. NELSON C. E., DAHL M. V., GALTZNER R. W. — Arch. Dermatol. (Chicago), 1977, 113, 798.
35. NEWBURGER P. E., COHEN H. J., ROTSCCHILD S. B. — New Engl. J. Med., 1979, 300, 178.
36. PALMA-CARLOS G. A. — Ouest Med., 1981, 34, 13, 1 205.
37. PENN R. L. și colab. — Arch. Int. Med., 1983, 143, 1 213.
38. PIGUET H. — Ouest Med., 1985, 38, 17, 615.
39. REBORA A., NUNZI E., PEZZUOLO M. și colab. — Br. J. Dermatol., 1978, 99, 569.
40. REPINE J. E., CLAWSON C. C. și colab. — J. Pediatr., 1975, 87, 901.
41. ROSEN S. F., COOPER D. M., WEDGWOOD J. R. — New Engl. J. Med., 1984, 311, 4, 235.
42. SAMOS W. M. și colab. — Am. J. Med., 1979, 67, 948.
43. SASAKI W. J. și colab. — Arch. Dermatol. (Chicago), 1966, 94, 687.
44. SEGAL A. V. — New Engl. J. Med., 1983, 308, 245.
45. SHAHAM M. și colab. — J. Pediatr., 1982, 100, 134.
46. SHELLEY W. P. — J. Am. Med. Assoc., 1971, 216, 1 342.
47. SISSONS J. G. P. și colab. — Lancet, 1974, 2, 1 350.
48. SLATER N. D. — J. R. Soc. Med., 1979, 67, 948.
49. SNEDDON J. B. — Br. J. Dermatol., 1966, 78, 649.
50. STANKLER L., BENNET M. T. — Br. J. Dermatol., 1973, 88, 187.
51. STROSSEL T. P. — Blood, 1973, 42, 131.
52. VAN SCOY R. E. și colab. — Ann. Int. Med., 1975, 82, 66.
53. WALDMAN T. A. și colab. — Ann. Int. Med., 1983, 99, 367.
54. WALKER S. M., URBANIAK S. J. — J. Clin. Pathol., 1980, 33, 370.
55. WATSON D. R., GERSHWIN F. G. și colab. — Ann. Allergy, 1985, 55, 11, 655.
56. WINDHORST D. B., GOOD R. A. — Arch. Dermatol. (Chicago), 1971, 103, 351.
57. YAMAZOKI M. și colab. — Am. J. Dis. Child., 1984, 138, 192.

Articol intrat în redacție la 17.1.1989.

Indicele de clasificare : 616.5—097 : 575.1

REFERAT

**HIPOMELANOZĂ ÎN PICĂTURI
SIDEFII INDUSĂ DE FOTO-
CHIMIOTERAPIA PUVA, J. Des-
cluse, Y. Dinet, J. Coens și colab.,
Nouv. Dermatol., 1987, 6, 4, 495—496**

Autorii descriu un nou efect secundar al PUVA-terapiei pe care-l consideră frecvent și care pare să nu fi fost menționat până în prezent : hipomelanoza în picături sidefii.

O pacientă de 17 ani, suferind din copilărie de peladă declavantă, este supusă PUVA-terapiei sistemice în sedințe spațiate de-a lungul a trei ani, doza totală încasată fiind de 1 452 jouli. Tratamentul s-a soldat cu creșterea părului, dar și cu apariția spectaculară a mii de pete sidefii, nedescuamative, de 1—3 mm, diseminate pe picioare, coapse, gambe, cu luciu evisilichenian.

Examenul histopatologic a evidențiat o importantă hiperkeratoză ortokeratozică cu depliajul stratului cornos „în fileu de baschet” și diminuarea pigmentului melanic la colorația Fontana.

Examenul ultrastructural a relevat o alterare dermică importantă cu fragmentarea, densificarea și aspectul tigrat al fibrelor elastice.

Autorii consideră că aspectul clinico-histopatologic al cazului descris este foarte apropiat de hipopigmentația idiopatică descrisă de Basex și colab.

Această discromie cutanată corelată de PUVA-terapie se alătură petelor pigmentare și porokeratozei actinice superficiale și diseminate (boala Cernovsky) raportate deja în literatură ca fiind induse de PUVA-terapie.

Dr. Smaranda Iosif

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Клинические и экспериментальные исследования

Зенаида Петреску, А. Добреску, Луминица Брэништяну, Кристина Дамашкан — <i>Кожные аллергические проявления спровоцированные лекарствами</i>	1
Д. Форся, П. Трифу — <i>Верукозная злокачественная меланма</i>	9

Вопросы микологии

И. Кожокару, Марга Диаконеску, Лукреция Дулгеру — <i>Соображения по некоторым имидазолами и тразолами применяемые при лечении дерматомикоз (II)</i>	19
---	----

Терапевтические вопросы

Р. Роеландтс — <i>Местная антисолнечная защита</i>	29
Р. Орешан, Н. Маер — <i>Транскожное нервное стимулирование, метод скоростного лечения голенистой язвы</i>	37

Клинические факты

И. Неделку — <i>Клинико-топографические, гистологические и терапевтико-эволютивные особенности в меланозе Дубреуила</i>	45
---	----

Общие рефераты

Д. А. Тэтару — <i>Клинические и физиопатологические аспекты в наследственных эластолизов</i>	53
Г. Вукур — <i>Разрушения генетического происхождения иммунной системы; последствия в каждой патологии</i>	61

Рефераты

SUMAR

	Pag.
Studii clinice și experimentale	
Zenaida Petreșcu, Al. Dobrescu, Luminita Brănișteanu, Cristina Damașcan — <i>Manifestări alergice cutanate induse de medicamente</i>	1
D. Forșea, P. Trifu — <i>Melanomul malign verrucos</i>	9
Probleme de micologie	
I. Cojocaru, Marga Diaconescu, Lucretia Dulgheru — <i>Considerații privind unii imidazoli și triazoli utilizați în tratamentul dermatomicozelor (II)</i>	19
Probleme de terapie	
R. Roelandts — <i>Protecția antisolară locală</i>	29
P. Orăsan, N. Maier — <i>Stimularea nervoasă transcutană, metodă de tratament rapid în ulcerele de gambă</i>	37
Fapte clinice	
I. Nedeleu — <i>Particularități clinico-topografice, histologice și terapeutic-evolutive în melanoza Dubreuilh</i>	45
Referate generale	
D. A. Tătaru — <i>Aspecte clinice și fiziopatologice în elastolizele ereditare</i>	53
Gh. Bucur — <i>Tulburările de origine genetică ale sistemului imun; implicații în patologia cutanată</i>	61
Referate	

„Cititorii din străinătate se pot abona prin ROMPRESFILATELIA — sectorul Export-Import presă P. O. Box 12-201 Telex 10370, București, Calea Griviței nr. 61-65”.

EDITURA MEDICALĂ



I. P. Informația c. 1252

Lei 30